

**HUBUNGAN ASUPAN SENG (Zn) TERHADAP KADAR NEUTROFIL PADA
PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI DI RSUD**

DR. SAIFUL ANWAR MALANG

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Ilmu Gizi**



Oleh:

Febriana Cryssy

NIM: 155070301111040

PROGRAM STUDI ILMU GIZI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

BAB 1 PENDAHULUAN	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan Khusus.....	Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.4.1 Manfaat Akademik	Error! Bookmark not defined.
1.4.2 Manfaat Praktis.....	Error! Bookmark not defined.
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Epidemiologi	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Faktor Risiko Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.1.4 <i>Staging</i> Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.1.5 Patofisiologi Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.1.6 Penegakan Diagnosis Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.1.7 Perubahan Metabolisme pada Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.1.8 Pengobatan Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
2.2 Sistem Imun.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Komponen Sistem Imun.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Mekanisme Sistem Imun.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.4 Penanda Sistem Imun.....	Error! Bookmark not defined.
2.3 <i>Immunonutrient</i>	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.2 Jenis Immunonutrient.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.3 Hubungan Seng dengan Kanker.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.4 Hubungan Seng dengan Sistem Imun ...	Error! Bookmark not defined.
2.3.3 Metode Pengukuran Asupan Makan	Error! Bookmark not defined.
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
3.2 Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB 4 METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.

4.1 Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2 Populasi dan Sampel	Error! Bookmark not defined.
4.2.1 Populasi Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2.2 Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3 Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3.1 Variabel Bebas	Error! Bookmark not defined.
4.3.2 Variabel Terikat	Error! Bookmark not defined.
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.4.1 Lokasi Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.4.2 Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.5 Instrumen Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.6 Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
4.7 Prosedur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.7.1 Prosedur Studi Pendahuluan	Error! Bookmark not defined.
4.7.2 Prosedur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.8 Analisa Data	Error! Bookmark not defined.
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	Error! Bookmark not defined.
5.1 Analisis Univariat	Error! Bookmark not defined.
5.1.1 Karakteristik Responden	Error! Bookmark not defined.
5.1.2 Gambaran kadar neutrofil responden	Error! Bookmark not defined.
5.1.3 Gambaran asupan sng responden	Error! Bookmark not defined.
5.2 Analisis Bivariat	Error! Bookmark not defined.
5.2.1 Hubungan Asupan Seng terhadap Kadar Neutrofil	Error! Bookmark not defined.
BAB 6 PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
6.1 Hasil Penelitian	Error! Bookmark not defined.
6.1.1 Karakteristik Responden	Error! Bookmark not defined.
6.1.2 Asupan Seng Pasien Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
6.1.3 Kadar Neutrofil Pasien Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
6.1.4 Hubungan Asupan Seng terhadap Kadar Neutrofil Pasien Kanker Payudara	Error! Bookmark not defined.
6.2 Implikasi terhadap Bidang Gizi	Error! Bookmark not defined.
6.3 Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB 7 PENUTUP	Error! Bookmark not defined.
7.1 Kesimpulan	Error! Bookmark not defined.
7.2 Saran	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR
HUBUNGAN ASUPAN SENG (Zn) TERHADAP KADAR NEUTROFIL PADA
PASIENT KANKER PAYUDARA YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI DI
RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

Oleh:

Febriana Cryssy

NIM 155070301111040

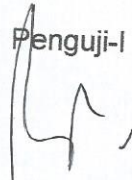
Telah diuji pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 29 Mei 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



Inggita Kusumastuty, S.Gz., M.Biomed
NIP. 198204022006042001

Pembimbing-I/Penguji-II,



Fuadiyah Nila Kurniasari, S.Gz., MPH
NIK. 2009088608202001

Pembimbing-II/Penguji-III,



Leny Budhi Harti, S.Gz., M.Si.Med
NIK. 2014108610262001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Gizi,



Dr. Nurul Muslihah, SP., M.Kes
NIP. 197401262008012002

ABSTRAK

Cryssy, Febriana. 2019. **Hubungan Asupan Seng (Zn) terhadap Kadar Neutrofil pada Pasien Kanker Payudara yang Mendapatkan Kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar**. Tugas Akhir, Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Fuadiyah Nila Kurniasari, S.Gz, MPH (2) Leny Budhi Harti, S.Gz, M.Biomed.

Prevalensi kanker tertinggi pada perempuan di Indonesia adalah kanker payudara. Terapi pengobatan kanker paling banyak digunakan oleh pasien kanker payudara adalah kemoterapi. Namun, obat-obatan kemoterapi bersifat menurunkan sistem imun yang dapat ditandai dengan neutropenia atau penurunan kadar neutrofil. Salah satu zat gizi yang memiliki kemampuan untuk menjaga efisiensi kerja neutrofil dan penting dalam perkembangan neutrofil adalah seng sehingga asupan seng yang adekuat dapat mencegah terjadinya penurunan neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* dan menggunakan metode *purposive sampling*. Data kadar neutrofil didapat dari rekam medis, sedangkan data asupan seng dalam 3 bulan terakhir diperoleh menggunakan SQ-FFQ. Jumlah responden penelitian ini adalah 52 responden. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata asupan seng responden cukup (10,8 mg/hari) dan rata-rata kadar neutrofil responden normal (66,17%). Berdasarkan hasil uji hubungan *Pearson*, tidak ada hubungan antara asupan seng dengan kadar neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi ($p=0,732$). Kesimpulan penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara asupan seng dengan kadar neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Kata Kunci: Asupan Seng, Kanker Payudara, Kemoterapi, Neutrofil

ABSTRACT

Cryssy, Febriana. 2019. **The Relationship between Zinc Intake and Neutrophil Count in Breast Cancer Patients on Chemotherapy at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.** Final Assignment, Nutrition Science Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Fuadiyah Nila Kurniasari, S.Gz, MPH (2) Leny Budhi Harti, S.Gz, M.Biomed.

The highest cancer prevalence of women in Indonesia is breast cancer and the most common cancer therapy being used is chemotherapy. However, chemotherapy is immunosuppressive therefore it can cause neutropenia or decrease of neutrophil count. One of nutrient whose function is to manage the efficiency and development of neutrophil is zinc. Hence, adequate zinc intake can prevent decreasing neutrophil level in breast cancer patients on chemotherapy at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. The design of this study is observational analytic with cross-sectional approach and purposive sampling method. The information of neutrophil count was obtained from subjects' medical records while zinc intake of the last 3 months data was obtained by SQ-FFQ. Total subjects of this study is 52 subjects. The result of this study indicate the average of zinc intake is adequate (20,8 mg/day) and the average of neutrophil count is normal (66,17%). The result of correlation test with Pearson showed there is no relationship between zinc intake and neutrophil count in breast cancer patients on chemotherapy ($p=0,732$).

Keywords: Breast Cancer, Chemotherapy, Neutrophil, Zinc Intake

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker adalah suatu keadaan yang ditandai dengan pertumbuhan sel tubuh yang tidak normal dimana sel-sel tersebut dapat menyerang jaringan lain dari tubuh (Chotimah, 2014). Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian terbesar di dunia. Tercatat sekitar 8,2 juta kematian penduduk dunia disebabkan oleh kanker. Prevalensi penyakit kanker di Indonesia adalah sebesar 1,4‰. Adapun Provinsi Jawa Timur memiliki prevalensi tertinggi kedua kejadian penyakit kanker yaitu sebesar 1,6‰ dari prevalensi nasional. Prevalensi kanker tertinggi pada perempuan di Indonesia adalah kanker payudara dan angka kejadian kanker payudara di Jawa Timur adalah 0,5‰ (Kemenkes RI, 2015).

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan kemudian membentuk tumor ganas pada jaringan payudara. Etiologi dari kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun banyak faktor yang memiliki peran dalam terjadinya kanker payudara seperti kelainan genetik, iritasi dan inflamasi kronis, radiasi, serta paparan zat karsinogenik (Suryaningsih dan Sukaca, 2009 dalam Dewi dan Hendrati, 2013). Etiologi umum dari kanker payudara adalah terjadinya mutasi gen (*American Cancer Society*, 2017). Aspek dasar dari etiologi-etologi kanker payudara adalah inflamasi kronik, sehingga kondisi sistem imun memegang peranan penting dalam pencegahan maupun prognosis kanker payudara (Grattan dan Freake, 2012).

Beberapa terapi pengobatan kanker adalah pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Terapi pengobatan kanker yang paling sering digunakan oleh pasien kanker payudara adalah kemoterapi. Namun, obat-obatan kemoterapi bersifat sitotoksik tidak hanya pada sel kanker, tapi juga pada sel normal, terutama pada sel-sel yang aktif membelah seperti prekursor leukosit, sel-sel sumsum tulang dan sel-sel membran mukosa. Prekursor leukosit berperan sebagai sistem imun. Maka dari itu, kemoterapi bersifat immunosupresi atau menurunkan sistem imun yang dapat ditandai dengan peningkatan resiko terpapar infeksi (Caley and Jones, 2012; Weir, Liwski and Mansour, 2011; Zwickey, 2014).

Salah satu bentuk penurunan sistem imun akibat dari kemoterapi adalah neutropenia atau penurunan jumlah neutrofil yang umumnya terjadi di 7 – 10 hari setelah kemoterapi. Neutrofil merupakan salah satu indikator sistem imun dan berperan sebagai *innate immunity*. Keadaan neutropenia meningkatkan mortalitas pasien dengan adanya peningkatan resiko terjadinya *febrile neutropenia* yang dapat menurunkan efektivitas terapi (Budiana and Febiani, 2017; Selders *et al.*, 2017). Selain meningkatkan resiko infeksi, neutropenia juga merupakan faktor resiko dari *Cancer-related Fatigue* (CRF) sebagai salah satu efek samping dari kemoterapi dan mempengaruhi kualitas hidup pasien (Mitchell, 2010; Hofman *et al.*, 2007). Berdasarkan penjelasan di atas, maka kadar neutrofil merupakan salah satu indikator yang penting untuk pasien kanker dengan kemoterapi karena dapat mengindikasikan fungsi

sistem imun yang dapat mempengaruhi mortalitas serta kualitas hidup pasien kanker yang menerima kemoterapi.

Salah satu hal yang mempengaruhi sistem imun adalah asupan *Immunonutrition* (IN). *Immunonutrition* berperan dalam mengatur dan menyokong sistem imun. Salah satu contoh *immunutrition* adalah seng. Seng merupakan bagian dari kelompok *trace element* yang memiliki fungsi menjaga efisiensi kerja dari neutrofil dan penting dalam perkembangan dan fungsi neutrofil (Grimble, 2009; Moroni, *et al.*, 2005; Prasad, 2008). Asupan seng yang tidak adekuat pada pasien kanker berkontribusi terhadap penurunan kapasitas otot dan intensitas kelelahan yang berkaitan dengan marker inflamasi, stres oksidatif, dan aktivasi imun (Ribeiro *et al.*, 2017). Selain itu, asupan seng yang tidak adekuat, tidak hanya berpengaruh pada inisiasi kanker payudara, tapi juga pada perkembangan dan metastase sel kanker sehingga dapat memperburuk kondisi pasien kanker payudara (Minton, 2009). Sehingga, perlu dilakukan analisis mengenai hubungan asupan seng terhadap kadar neutrofil sebagai marker imunosupresi pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka ditetapkan rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah ada hubungan antara asupan seng terhadap kadar neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara asupan seng terhadap kadar neutrofil pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. Saiful Anwar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur asupan seng pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar.
2. Mengetahui kadar neutrofil pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar.
3. Menganalisis hubungan antara asupan seng terhadap kadar neutrofil pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Untuk menambah ilmu, wawasan, dan pengalaman bagi penulis mengenai hubungan antara asupan seng terhadap kadar neutrofil pada pasien kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan:

1. Dapat memberikan masukan bagi instansi terkait dalam hal mempromosikan pentingnya asupan seng pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. Saiful Anwar.
2. Dapat memberikan informasi kepada masyarakat khususnya pasien kanker payudara di RSUD Dr. Saiful Anwar mengenai pentingnya asupan seng terhadap kadar neutrofil.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara merupakan keganasan yang berkembang pada sel kelenjar dan saluran serta jaringan penunjang payudara kecuali kulit payudara (Kabel and Baali, 2015; Depkes RI, 2009 dalam Ayu *et al.*, 2013). Kanker payudara dapat berkembang dari saluran yang membawa Air Susu Ibu (ASI) sampai ke puting payudara. Kanker payudara ini disebut Kanker Payudara Duktal. Kanker payudara juga dapat mulai berkembang dari kelenjar penghasil ASI atau disebut Kanker Payudara Lobular (*American Cancer Society*, 2017).

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi kanker dengan kejadian kasus baru tertinggi pada perempuan di dunia adalah kanker payudara dengan angka kejadian 1,67 juta kasus baru atau 43,3% dengan angka kematian 12,9%. Kasus kanker payudara terjadi 99% pada perempuan dan 1% pada laki-laki. Menurut Riskesdas (2013), kanker payudara memiliki prevalensi tertinggi kedua di Indonesia yaitu sebesar 0,5%. Berdasarkan data dari RS Kanker Dharmais, didapatkan bahwa pada tahun 2010-2013, kanker payudara memiliki angka kejadian paling tinggi dengan jumlah kejadian dan kematian meningkat setiap tahunnya (Kemenkes RI, 2015). Data dari Sistem Informasi Rumah Sakit (2010) menyatakan terdapat 28,7% atau 12.014 kasus rawat inap dengan diagnosis kanker payudara (Alwia, 2015). Sedangkan angka kejadian kanker payudara di Jawa Timur adalah

0,5% atau sebesar 9.688 kasus (Kemenkes RI, 2015). Angka kejadian kanker payudara tertinggi terjadi pada perempuan kelompok usia 40-49 tahun yaitu sebesar 23,9% (Alwia, 2016).

2.1.3 Faktor Risiko Kanker Payudara

1. Mutasi Gen

Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara yang dapat diturunkan dalam keluarga. Resiko kanker payudara sebesar 50% terjadi pada individu yang memiliki satu orang tua dengan kanker payudara. Gen BRCA memiliki protein penekan tumor yang berperan dalam memperbaiki kerusakan DNA. Mutasi pada gen-gen tersebut dapat mengganggu mekanisme perbaikan DNA yang dapat memicu kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pewarisan mutasi gen tersebut terjadi paling sering pada wanita dengan kanker payudara atau ovarium (Shah, et al., 2014; National Cancer Institute, 2018).

2. Paparan Hormon Estrogen

Menurut Ayu *et al.* (2013), peningkatan paparan dari hormon estrogen dianggap sebagai salah satu faktor penyebab kanker payudara yang mekanismenya belum ditemukan dengan jelas apakah peningkatan estrogen mempengaruhi pembelahan sel epitel atau sifat mutagen dari hormon estrogen dan metabolitnya. Peningkatan paparan estrogen dipengaruhi oleh *menarche* dini, usia pertama kali melahirkan di atas 35 tahun,

tidak pernah melahirkan, tidak menyusui, kadar testosteron tinggi, dan keterlambatan *menopause*.

3. Gaya Hidup

Gaya hidup juga menjadi salah satu faktor resiko berkembangnya kanker payudara seperti sering terpapar radiasi dalam waktu yang lama, konsumsi alkohol yang tinggi, obesitas, paparan zat karsiogenik, dan kurang aktivitas fisik (Shah, et al., 2014; Suryaningsih dan Sukaca, 2009 dalam Ayu *et al.*, 2013).

2.1.4 Staging Kanker Payudara

Secara garis besar, terdapat 4 stadium dalam kanker payudara. Pengelompokan stadium dipengaruhi oleh ukuran tumor primer (T), keberadaan metastasis kelenjar getah bening regional (N), dan keberadaan metastasis jauh (M). Pengelompokan stadium menurut *American Joint Community on Cancer* (2010) edisi ke-7 adalah sebagai berikut.

Tabel 2.1 Pengelompokan Stadium Kanker Payudara

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stadium IIIB	T4	N1-N2	M0
Stadium IIIC	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

1. Tumor primer (T)

- Tx: tumor primer tidak dapat diperiksa
- Tis: tumor *in situ*
 - Tis (DCIS) *ductal carcinoma in situ*
 - Tis (LCIS) *lobular carcinoma in situ*
 - Tis (*paget*) *paget disease*
- T0: tidak ada tumor primer
- T1: ukuran tumor ≤ 2 cm pada dimensi terbesar
 - T1a: ukuran tumor lebih besar dari 0,1 cm dan tidak lebih dari 0,5 cm
 - T1b: ukuran tumor lebih besar dari 0,5 cm dan tidak lebih dari 1 cm
 - T1c: ukuran tumor lebih besar dari 1 cm dan tidak lebih dari 2 cm
- T2: ukuran tumor lebih besar dari 2 cm dan tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
- T3: ukuran tumor lebih besar dari 5 cm pada dimensi terbesar
- T4: semua ukuran tumor dengan ekstensi ke dinding dada atau kulit
 - T4a: ekstensi ke dinding dada
 - T4b: *edema* atau ulserasi kulit payudara
 - T4c: T4a dan T4b
 - T4d: *inflammatory carcinoma*

2. Metastasis Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

- Nx: metastasis KGB regional tidak dapat diperiksa

- N0: tidak ada metastasis KGB regional
- N1: metastasis KGB aksila ipsilateral level I dan II masih dapat digerakkan

N1mic: mikrometastasis, yaitu $> 0,2 \text{ mm}$ s.d. $< 2 \text{ mm}$

- N2: metastasis KGB aksila ipsilateral yang melekat pada struktur lainnya atau KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis
 - N2a: metastasis KGB aksila ipsilateral yang melekat pada struktur lainnya
 - N2b: metastasis KGB mamaria interna
- N3: metastasis KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau dengan KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis; atau metastasis KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna
 - N3a: metastasis KGB infraklavikula ipsilateral
 - N3b: metastasis KGB aksila dan mamaria interna
 - N3c: metastasis KGB supraklavikula ipsilateral

3. Metastasis Jauh (M)

- Mx: metastasis jauh tidak dapat diperiksa
- M0: tidak ada metastasis jauh
- M1: terdapat metastasis jauh

2.1.5 Patofisiologi Kanker Payudara

Pada keadaan inflamasi kronik terjadi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang diperantarai oleh prostaglandin sebagai mekanisme tubuh untuk mengatur laju inflamasi dengan membawa sel inflamasi dan mendistribusikan oksigen serta zat gizi ke jaringan yang mengalami inflamasi. Prostaglandin terbentuk dari perubahan asam arakhidonat oleh enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Ekspresi COX-2 tinggi pada beberapa penyakit inflamasi kronik, salah satunya adalah kanker payudara. COX-2 bersifat menurunkan sistem imun dengan menurunkan aktivitas NK sel dan menghambat apoptosis sel. Hal tersebut dapat meningkatkan resiko terjadinya pembentukan sel kanker. Selain itu, produk akhir dari COX-2 memicu perkembangan tumor dengan menginduksi terjadinya angiogenesis yang berperan dalam pertumbuhan dan metastase sel kanker (Subiyakto, 2015). Mekanisme lain terjadinya kanker payudara adalah mutasi gen yang dapat menyebabkan penurunan kemampuan sel yang tidak lagi berguna untuk melakukan apoptosis dan akhirnya berkembang menjadi sel kanker. Ekspresi dari leptinin jaringan adiposa payudara yang berlebihan berperan dalam meningkatkan proliferasi sel kanker (Kabel dan Baali, 2015).

2.1.6 Penegakan Diagnosis Kanker Payudara

Penegakan diagnosis kanker payudara menggunakan pemeriksaan fisik dan pencitraan yang kemudian akan dilanjutkan dengan pemeriksaan patologi. Selain itu, diperlukan juga pemeriksaan

lain seperti riwayat medis, riwayat penyakit keluarga terkait kanker, profil darah, fungsi hati dan ginjal, serta kadar alkalin fosfatase dan kalsium (Senkus *et al.*, 2015).

1. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik untuk penegakan diagnosa kanker payudara terdiri dari palpasi payudara dan limfonodi regional untuk memeriksa suatu benjolan terkait ukuran, tekstur permukaan, lokasi, bentuk, dan adanya nyeri serta perbedaan suhu antara benjolan dan daerah di sekitarnya. Selain itu, pemeriksaan fisik juga dilakukan pada organ-organ yang berisiko mengalami metastase dari kanker payudara seperti tulang, hati, dan paru-paru dengan melihat perubahan bentuk dan keluhan terkait organ-organ tersebut (Senkus *et al.*, 2015).

2. Pencitraan

Pencitraan untuk penegakan diagnosa kanker payudara dapat menggunakan mammografi, USG, dan MRI. Mammografi adalah pemeriksaan payudara dengan sinar X untuk mendeteksi kelainan pada payudara tanpa adanya benjolan. Penggunaan MRI untuk pemeriksaan citra jarang dilakukan kecuali pada keadaan payudara dengan *implant* dan pasien yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara dan berisiko mengalami mutasi gen BRCA. Pemeriksaan MRI juga dilakukan untuk persiapan kemoterapi *neoadjuvant* (Putra, Santoso and Zahra, 2009; Senkus *et al.*, 2015).

3. Pemeriksaan Patologi

Pemeriksaan patologi mencakup pemeriksaan tumor primer dan histologi/sitologi nodus aksilaris dilakukan dengan biopsi sebelum pemberian pengobatan kanker untuk menentukan sifat keganasan dari kanker. Hasil pemeriksaan patologi terdiri dari jenis histologis, tingkat, pemeriksaan immunohistokimia dari status reseptor estrogen dan progesteron, serta ekspresi gen reseptor *Human Epidermal Growth Factor 2* (HER2) yang kemudian akan diinterpretasikan menggunakan klasifikasi dari WHO dan sistem klasifikasi *tumour-node-metastase* (TNM) (Senkus *et al.*, 2015).

2.1.7 Perubahan Metabolisme pada Kanker Payudara

Pada pasien kanker seringkali ditemukan kejadian hipermetabolisme dan perubahan terhadap metabolisme zat gizi makro yang berakibat pada penurunan status gizi. Berikut adalah bentuk perubahan zat gizi makro yang terjadi pada pasien kanker:

1. Perubahan Metabolisme Protein

Pada pasien kanker, protein otot digunakan untuk pembentukan protein fase akut dan glukoneogenesis sehingga menyebabkan atrofi otot. Selain itu, pada serum dan urin pasien kanker ditemukan *proteolysis-inducing factor* (PIF) yang memicu pemecahan protein (Marischa *et al.*, 2017). Pemecahan protein yang menyebabkan atrofi otot juga disebabkan karena inflamasi sistemik dimana inflamasi sistemik diaktifkan oleh *nuclear transcription factor kappa – B* (NFκ – B) dimana NFκ – B dapat meningkatkan aktivitas pemecahan protein karena terlibat dalam

pelepasan *Matrix Metalloproteinases* (MMP) yang bersifat proteolisis (Op den Kamp *et al.*, 2013; Park and Hong, 2016).

2. Perubahan Metabolisme Lemak

Perubahan metabolisme lemak pada pasien kanker terdiri dari penurunan lipogenesis, penurunan aktivitas *Lipoprotein Lipase* (LPL), dan peningkatan lipolisis. Penurunan aktivitas LPL disebabkan oleh sel kanker dan berakibat pada peningkatan lipolisis yang akan menghasilkan asam lemak bebas dan gliserol (Santos and Schulze, 2012; Marischa *et al.*, 2017).

3. Perubahan Metabolisme Karbohidrat

Perubahan metabolisme karbohidrat pada pasien kanker adalah peningkatan penggunaan glukosa, peningkatan resistensi insulin, glukoneogenesis, dan glikolisis anaerob. Intoleransi glukosa dapat terjadi karena resistensi insulin yang disebabkan oleh kondisi inflamasi yang mengakibatkan pengeluaran sitokin seperti TNF- α . Keadaan ini dapat mengakibatkan fosforilasi reseptor dan substrat reseptor insulin dan menurunkan ekspresi transporter glukosa (GLUT-4) yang pada akhirnya menurunkan sensitifitas jaringan perifer terhadap insulin dan menyebabkan gangguan penggunaan glukosa intraselular. Selain itu, terjadi pula glukoneogenesis yang biasanya bersumber dari asam amino hasil katabolisme protein otot. Adapun sel kanker sangat membutuhkan energi dari glukosa yang dimetabolisme secara anaerob sehingga meningkatkan proses glikolisis anaerob yang memiliki produk

samping asam laktat (Annibaldi and Widmann, 2010; Cantor and Sabatini, 2012).

2.1.8 Pengobatan Kanker Payudara

Beberapa terapi pengobatan kanker adalah pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Selain dari metode terapi tersebut, terdapat pula terapi hormon untuk terapi kanker payudara dan terapi target Herceptin pada kanker payudara positif HER2. Pembedahan dan radioterapi biasa digunakan pada pengobatan kanker terlokalisasi, sedangkan kemoterapi dapat digunakan untuk pengobatan kanker terlokalisasi dan sel kanker yang menyebar secara sistemik (Bibu, 2011; Caley dan Jones, 2012).

1. Pembedahan

Pembedahan adalah suatu proses pengangkatan sel kanker dan sedikit jaringan sehat di sekitarnya. Pembedahan biasanya diikuti dengan terapi *adjuvant* untuk mencegah terjadinya *relapse* dan metastase (Nounou *et al.*, 2015). Salah satu jenis pembedahan yang dapat diberikan pada pasien kanker payudara adalah mastektomi. Seperti pembedahan lainnya, pembedahan mastektomi juga dapat menimbulkan rasa mual sehingga dapat mempengaruhi nafsu makan pasien kanker payudara (MedHalt Healthcare Services, 2016).

2. Radioterapi

Radioterapi adalah suatu proses dimana sel kanker terpapar radiasi sinar X dengan intensitas tinggi secara langsung. Pada pasien kanker payudara, radioterapi biasa diterapkan setelah

pembedahan untuk menjamin tidak ada sel kanker yang tersisa (Nounou *et al.*, 2015). Setelah radioterapi pada bagian dada, pasien kanker payudara dapat mengalami kesulitan menelan karena merasakan nyeri saat menelan dan penurunan nafsu makan (American Cancer Society, 2017).

3. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi pengobatan kanker yang paling sering digunakan oleh pasien kanker payudara. Hal ini disebabkan karena sifat sel kanker payudara yang padat dan metastatik sehingga sesuai dengan prinsip kerja obat-obatan kemoterapi yaitu bekerja secara sistemik. Kemoterapi dapat digunakan baik sebagai terapi utama, *adjuvant* (tambahan) maupun *neoadjuvant* (kemoterapi yang diberikan sebelum operasi). Pada pasien kanker payudara, kemoterapi *adjuvant* paling sering diberikan untuk meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang kelangsungan hidup.

Sebagian besar obat-obatan yang digunakan pada kemoterapi bekerja dengan menghambat siklus pembelahan sel yaitu dengan merusak DNA sel ataupun menghambat pembentukan enzim yang berperan dalam sintesa DNA sel dan menyebabkan apoptosis sel (Caley dan Jones, 2012). Obat-obat yang digunakan pada kemoterapi terbagi dalam 7 golongan, yaitu antibiotik, antimetabolit, alkilasi, antimitotika, dan obat sitostatiska lain. Pada penelitian Wulansari (2013) ditemukan bahwa obat kemoterapi yang paling sering digunakan pada pasien kanker

payudara adalah *Doxorubicin* yang termasuk dalam golongan antibiotik. Obat-obatan kemoterapi tidak hanya bersifat sitotoksik pada sel kanker, namun juga pada sel normal, terutama pada sel-sel yang aktif membelah seperti prekursor leukosit, sel-sel sumsum tulang dan sel-sel membran mukosa. Salah satu jenis obat yang bersifat immunosupresif kuat karena menekan pembentukan antibodi adalah *Cyclophosphamide* yang termasuk golongan obat alkilasi (Caley dan Jones, 2012; Weir, et al., 2011, Zwickey, 2014; Wulansari, 2013). Adapun pengaruh pemberian obat kemoterapi terhadap jumlah neutrofil diklasifikasikan ke dalam 5 kategori, yaitu tidak menyebabkan neutropenia, berisiko menyebabkan neutropenia, dapat menyebabkan neutropenia ringan, dapat menyebabkan neutropenia parah, dan dapat menyebabkan neutropenia sangat parah (Lalami, 2006).

Efek samping dari kemoterapi pada pasien kanker payudara yang dapat mempengaruhi asupan makan adalah mual, muntah, mulut kering, terdapat luka di mulut, diare, dan konstipasi (Breast Cancer Care, 2015). Efek samping tersebut dapat mempengaruhi diet pasien kanker payudara dan berdampak pada adekuasi asupan makan, status gizi pasien, dan prognosis penyakit. Pada penelitian Custodio (2016) didapatkan data bahwa terjadi penurunan asupan energi, zat gizi makro, dan beberapa zat gizi mikro setelah pasien kanker payudara menerima kemoterapi. Zat gizi mikro tersebut adalah kalsium, besi, fosfor, magnesium, mangan, kalium, seng, niasin, vitamin B6, dan vitamin C. Selain itu,

terjadi juga penurunan asupan serat, lemak tidak jenuh tunggal, dan lemak tidak jenuh ganda. Adapun pada asupan kolestrol dan natrium mengalami peningkatan setelah kemoterapi. Maka dari itu, pada penelitian ini terjadi peningkatan berat badan, lemak tubuh, dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada pasien kanker payudara setelah menerima kemoterapi dan tidak terjadi penurunan berat badan walaupun asupan energi tidak adekuat. Hal ini disebabkan karena terjadi peningkatan asupan kolestrol dan natrium serta penurunan asupan serat. Penurunan asupan serat dapat terjadi karena buruknya kualitas diet pada pasien kanker payudara setelah kemoterapi dimana terjadi penurunan asupan buah dan sayur.

4. Terapi Hormon

Terapi hormon atau disebut juga terapi endokrin merupakan pengobatan kanker payudara mengonsumsi obat yang memiliki fungsi untuk menurunkan kadar estrogen atau mencegah sel kanker terpapar estrogen. Terapi hormon merupakan pengobatan kanker payudara yang efektif pada sel kanker payudara yang bertumbuh karena paparan hormon estrogen. Obat pada terapi hormon kanker payudara terdiri dari 3 golongan, yaitu *Aromatase Inhibitor* (AI), *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs), dan *Estrogen Receptor Downregulators* (ERDs). Obat yang biasanya digunakan adalah Tamoxifen dari golongan SERMs dan golongan *Aromatase Inhibitor* yang akan dikonsumsi dalam 5 tahun atau lebih. Obat-obatan tersebut memiliki efek samping mual, muntah, peningkatan berat badan dan kolesterol, serta konstipasi.

Jenis dari terapi hormon yang diberikan tergantung dari status menstruasi pasien kanker payudara (Nounou *et al.*, 2015; Breast Cancer Network Australia, 2013).

5. Terapi Target

Terapi target adalah obat yang ditujukan pada jenis kanker payudara tertentu. Obat yang sering digunakan adalah Herceptin yang digunakan pada kanker payudara positif HER2 yaitu jenis kanker payudara yang memiliki protein HER2 lebih tinggi dari angka normalnya. Herceptin bekerja dengan menghambat pertumbuhan dan pembelahan sel kanker (Nounou *et al.*, 2015). Herceptin sebagai pengobatan *adjuvant* pada kanker payudara memiliki efek samping mual dan diare (Genentech Inc., 2010).

2.2 Sistem Imun

2.2.1 Definisi

Sistem imun adalah suatu mekanisme pertahanan tubuh untuk melindungi tubuh dari zat-zat asing yang berasal dari luar dan dianggap berbahaya oleh tubuh seperti bakteri, virus, jamur, dan organisme lain (Abbas, *et al.*, 2016).

2.2.2 Komponen Sistem Imun

1. Sistem Imun Non-Spesifik

Sistem imun non-spesifik merupakan suatu sistem imun yang segera bekerja saat mikroba masuk ke tubuh manusia. Sistem imun non-spesifik sudah ada di tubuh setiap manusia sehat sejak lahir. Pertahanan pertama dari sistem imun non-spesifik adalah kulit dan jaringan mukosa yang berperan dalam mencegah masuknya

mikroba dan jika terdapat mikroba yang berhasil masuk ke tubuh, sistem imun non-spesifik yang bekerja adalah fagosit dan sel NK (Abbas, *et al.*, 2016).

2. Sistem Imun Spesifik

Sistem imun spesifik adalah suatu sistem imun yang bekerja setelah terpapar antigen tertentu dan reaksinya akan semakin meningkat pada paparan berikutnya dari antigen tersebut (Abbas, *et al.*, 2016). Antigen adalah suatu zat yang biasanya berupa protein ataupun polisakarida yang dapat memicu pembentukan antibodi dan menghasilkan respon imun spesifik. Sistem imun spesifik terbagi ke dalam 2 jenis kelompok yaitu sistem imun humoral dan sistem imun seluler.

a. Sistem Imun Humoral

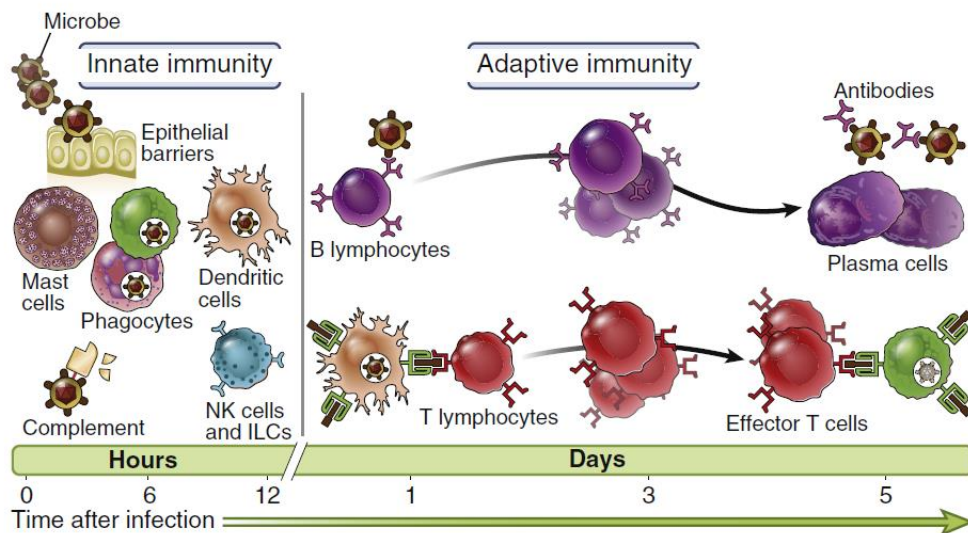
Sistem imun humoral diperantarai oleh antibodi yang dihasilkan sel B atau limfosit B (Bratawidjaya, 2012). Antibodi bekerja di darah dan permukaan mukosa untuk mencegah terjadinya infeksi (Janeway, *et al.*, 2001).

b. Sistem Imun Seluler

Sistem imun seluler diperantarai oleh sel T atau limfosit T yang bekerja untuk mencegah terjadinya infeksi intraseluler. Limfosit T terbagi dalam 3 jenis yaitu CD4⁺, CD8⁺, dan Treg dimana masing-masing jenis memiliki peran yang berbeda. Sel T CD4⁺ atau sel T *helper* berperan membantu antibodi untuk eliminasi mikroba. Sel T CD8⁺ atau sel T sitotoksik bertugas untuk memusnahkan sel yang terinfeksi mikroba.

Sedangkan sel Treg memiliki fungsi untuk membatasi respon imun (Abbas, *et al.*, 2016).

2.2.3 Mekanisme Sistem Imun



Gambar 2.1 Mekanisme Sistem Imun Non-spesifik (*Innate*) Spesifik (*Adaptive*) (Abbas, Lichtman and Pillai, 2016)

Mekanisme sistem imun dalam mengatasi infeksi dimulai dari sistem imun non-spesifik. Mekanisme sistem imun non-spesifik adalah mencegah terjadinya infeksi dan menghancurkan mikroba. Pencegahan infeksi dilakukan oleh epitel penghalang seperti kulit dan permukaan mukosa. Penghancuran mikroba dilakukan oleh fagosit dan sel NK. Sistem imun spesifik akan mulai bekerja pada paparan berikutnya setelah mengingat antigen yang dianggap berbahaya pada paparan pertama dimana yang berperan adalah limfosit dan produknya. Limfosit B berperan dalam menghasilkan antibodi yang berguna dalam menghancurkan mikroba di ekstraseluler dan mencegah infeksi. Sedangkan

limfosit T menghancurkan mikroba di intraseluler (Abbas, *et al*, 2016).

2.2.4 Penanda Sistem Imun

1. Monosit

Monosit diproduksi di sumsum tulang dan akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag akan aktif dan berpindah ke tempat terjadinya infeksi atau kerusakan jaringan. Fungsi dari monosit atau makrofag adalah mengenali dan menghancurkan zat patogen dengan fagositosis sebagai salah satu bagian dari sistem imun non-spesifik. Saat terjadi infeksi, jumlah monosit pro-inflamasi (CD14+ dan CD 16+) meningkat sehingga terjadi peningkatan TNF- α dan penurunan IL-10 (Katsiari, *et al.*, 2010).

2. *Natural Killer Cell* (Sel NK)

Sel NK merupakan salah satu bagian dari sistem imun non-spesifik yang berperan dalam penghancuran sel yang terinfeksi virus atau tumor dengan mengeluarkan butir sitoplasma yang memicu terjadinya apoptosis sel terinfeksi tersebut (Lotze dan Thomson, 2009).

3. Limfosit

Limfosit memiliki peran yang sangat penting dalam respon imun spesifik. Limfosit terbagi dalam beberapa jenis dilihat dari peranannya di sistem imun. Limfosit sel B berperan dalam menghasilkan antibodi. Antibodi berfungsi sebagai reseptor antigen. Sedangkan limfosit T bekerja di dalam sel dan

reseptor sel T hanya mengenali bagian fragmen peptida dari protein antigen yang berikatan dengan *antigen presenting cell* (APC). Limfosit T terbagi kembali ke dalam beberapa jenis yaitu, sel T helper, sel T sitotoksik, dan sel T regulator. Sel T helper berperan dalam membantu sel B membentuk antibodi dan proses fagositosis. Sel T sitotoksik berperan mengeliminasi sel yang terinfeksi, dan sel T regulator berperan dalam membatasi kerja sistem imun (Abbas, *et al.*, 2016).

4. *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein adalah protein fase akut yang diproduksi di hepar dan berperan dalam mengeliminasi sel yang rusak atau mati pada jaringan. *C-Reactive Protein* juga berperan dalam pengeluaran sitokin pro-inflamasi dan monosit sehingga CRP merupakan salah satu marker inflamasi kronis seperti obesitas, yang merupakan salah satu faktor risiko dari kanker (Brenner *et al.*, 2014).

5. *Necrosis Factor Kappa β* (NF- κ B)

Salah satu faktor transkripsi yang berperan dalam perkembangan inflamasi adalah NF- κ B. NF- κ B aktif setelah adanya invasi dari mikroba, kerusakan jaringan, dan sitokin inflamasi TNF- α dan IL1 β . NF- κ B berperan dalam menginduksi keluarnya COX, NOX, sitokin, molekul adhesi, dan faktor angiogenik yang menyebabkan penyebaran inflamasi sistemik berat (Brenner *et al.*, 2014).

6. Neutrofil

Leukosit atau sel darah putih yang meliputi sistem imun non-spesifik, spesifik, granulosit (neutrofil, basofil, eosinofil), makrofag, monosit, limfosit, dan sel dendrit berperan dalam menstimulasi sistem imun maupun kejadian immunosupresi. Penurunan kadar leukosit merupakan tanda terjadinya inflamasi sistemik (Brenner *et al.*, 2014). Salah satu bagian dari leukosit yang berperan sebagai penanda sistem imun adalah neutrofil. Neutrofil merupakan bagian dari leukosit yang pertama datang ke tempat terjadinya infeksi untuk membunuh patogen dengan melakukan fagositosis atau membuat *neutrophil extracellular trap* (NET) untuk memerangkap dan membunuh patogen. *Neutrophil extracellular trap* merupakan serat-serat yang terbuat dari kromatin dan *neutrophil-granule protein* yang sekresinya dipicu oleh adanya patogen. Selain itu, neutrofil mengaktifkan kompleks NADPH oksidase yang kemudian akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) untuk membunuh patogen. Neutrofil juga memiliki peran dalam inflamasi dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi sehingga neutrofil juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Rosales *et al.*, 2016).

Neutrofil memiliki fungsi anti-kanker dimana granula pada neutrofil mengandung senyawa-senyawa bersifat sitotoksik dan antimikroba yang dapat menghancurkan sel kanker. Selain itu, kemokin dan sitokin yang disekresi oleh neutrofil dapat pula mengundang sel-sel bersifat anti kanker lainnya untuk menghancurkan sel kanker yang ada. Namun,

peranan neutrofil dalam kanker masih menjadi kontroversi dikarenakan pada beberapa kasus kanker didapati bahwa terjadi peningkatan jumlah neutrofil, dimana hal ini dapat mengindikasikan buruknya prognosis karena menandakan tingginya inflamasi tetapi pada penelitian lainnya ditemukan bahwa neutrofil memiliki sifat sitoksisitas yang tinggi sehingga dapat berperan dalam pencegahan penyebaran sel kanker dan prognosis yang baik (Uribe-Querol and Rosales, 2015). Beberapa penelitian sebelumnya menemukan keterlibatan peningkatan kadar neutrofil pada terjadinya metastase kanker, sedangkan pada penelitian Granot, et al. (2011) ditemukan bahwa neutrofil mencegah terjadinya metastase kanker payudara ke paru-paru dengan mekanisme pembentukan ROS oleh neutrofil yang mengakibatkan terjadi pemecahan sel kanker. Mekanisme anti-tumor lain dari neutrofil adalah apoptosis dan regulasi fungsi sel T. Neutrofil dapat memicu terjadinya apoptosis sel kanker payudara ketika dipicu oleh antibodi untuk HER2 dan kemokin serta sitokin yang dihasilkan oleh neutrofil dapat mengubah regulasi fungsi sel T dengan meningkatkan sitoksisitas dan respon memori sel T sitotoksik (Uribe-Querol and Rosales, 2015).

Kadar neutrofil dapat dipengaruhi oleh pengeluaran kemokin dan sitokin pro-inflamasi terutama IL-8 sebagai respon inflamasi di dalam tubuh. Kadar neutrofil akan meningkat dengan adanya respon inflamasi. Selain itu, kadar neutrofil juga

dipengaruhi oleh infeksi ataupun kelainan kongenital yang dapat mengganggu fungsi sumsum tulang belakang dalam memproduksi neutrofil. Kadar neutrofil juga dapat dipengaruhi oleh melemahnya sistem imun akibat kekurangan gizi atau efek samping dari terapi kanker (Koenig, *et al.*, 2017; Young, 2005). Pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi seringkali terjadi neutropenia atau penurunan neutrofil sampai di bawah $1,5 \times 10^9/L$. Kondisi neutropenia dapat meningkatkan mortalitas, morbiditas, dan lama rawat inap (Nascimento *et al.*, 2014). Kondisi neutropenia dapat terjadi karena sifat dari obat-obatan kemoterapi yang bersifat toksik pada sel-sel yang aktif membelah dimana neutrofil yang merupakan bagian dari leukosit juga termasuk dalam sel-sel yang aktif membelah dan memiliki masa hidup yang singkat (Weir, *et al.*, 2011). Peningkatan mortalitas dan morbiditas yang terjadi akibat dari neutropenia adalah peningkatan resiko infeksi dan *febrile neutropenia* serta efek samping dari kemoterapi berupa *cancer-related fatigue* yang dapat mempengaruhi kualitas hidup (Mitchell, 2010; Budiana and Febiani, 2017).

2.3 Immunonutrition

2.3.1 Definisi

Immunonutrition (IN) adalah zat-zat gizi yang memiliki efek terhadap sistem imun yang biasanya diberikan pada individu yang mengalami imunosupresi (Grimble, 2009). Pemberian IN dapat meningkatkan sistem imun sehingga terjadi penurunan resiko infeksi,

komplikasi, dan lama rawat ditandai dengan menurunnya sitokin inflamasi CRP dan TNF- α (Roehl, 2016).

2.3.2 Jenis Immunonutrition

1. Asam lemak omega-3

Fosfolipid berperan sangat penting dalam keberlangsungan hidup suatu sel, termasuk sel yang bersifat inflamasi seperti monosit, neutrofil, dan limfosit. Omega-3 dapat menghambat inflamasi dan meningkatkan fungsi sel T dengan merubah susunan asam lemak dari fosfolipid sel inflamasi tersebut sehingga terjadi penurunan sitokin dan produksi mediator turunan lemak yang bersifat pro-inflamasi seperti prostaglandin, leukotrien, dan tromboxane (Gimble, 2009; Calder, 2012).

2. Glutamin

Glutamin adalah asam amino esensial paling banyak dalam tubuh. Glutamin adalah zat gizi yang sangat dibutuhkan oleh sel-sel tubuh yang membelah dengan cepat seperti sel-sel pada sistem imun terutama limfosit dan makrofag. Glutamin dibutuhkan dalam pembentukan *cell surface marker* dari limfosit seperti CD17 dan CD25. Selain itu, glutamin juga memiliki peran dalam inflamasi dimana glutamin menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi dengan meningkatkan ekspresi enzim MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) phosphatase dan menghambat fosforilasi dan degradasi dari I κ B- α yang kemudian menghambat translasi NF- κ B (Gimble, 2009; Oliveira *et al.*, 2010).

3. Arginin

Arginin merupakan asam amino semi esensial, yaitu asam amino yang ada dalam tubuh dalam jumlah yang sedikit sehingga perlu didapatkan dari makanan pula. Arginin memiliki peranan yang penting dalam modulasi sistem imun, respon inflamasi, perfusi jaringan, dan penyembuhan luka (Costa *et al.*, 2016). Arginin berperan dalam pembentukan *nitric oxide* (NO) yang diperlukan dalam respon inflamasi dan pembentukan antioksidan (Hapsari, 2008; De Betue *et al.*, 2013). Selain itu, arginin juga berperan dalam peningkatan fungsi sel T dengan meningkatkan masa hidup sel T (Geiger *et al.*, 2016).

4. Vitamin dan Mineral Antioksidan

Vitamin dan mineral antioksidan berfungsi sebagai perlindungan tubuh dari kerusakan oksidatif. Molekul antioksidan yang ada di plasma adalah tokoferol (vitamin E), asam askorbat (vitamin C), karotenoid (β -karoten dan likopen). Vitamin dan mineral antioksidan menghambat oksidan untuk mengaktifkan NF-kB dan merusak jaringan tubuh sehingga dapat mengurangi respon inflamasi dari pengeluaran sitokin-sitokin pro-inflamasi. Beberapa *trace element* berperan pula dalam pembentukan enzim-enzim antioksidan seperti caeruloplasmin (tembaga), superoksida dismutase (mangan, seng, tembaga), dan glutathion peroksidase (selenium) (Grimble, 2009).

Salah satu *trace element* bersifat antioksidan yang dapat berfungsi sebagai *immunonutrition* adalah seng. Seng merupakan ion logam yang berjumlah paling banyak di dalam tubuh dan

memiliki banyak fungsi dalam metabolisme tubuh. Walaupun dibutuhkan dalam jumlah yang sedikit, defisiensi seng dapat berakibat fatal seperti disfungsi sistem imun humoral dan seluler yang dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi. Seng dibutuhkan dalam pembentukan paling tidak 300 enzim dan metabolisme zat gizi makro maupun mikro. Fungsi dari seng dapat dikategorikan ke dalam 3 jenis yaitu katalitik, struktural, dan regulator. Fungsi katalitik seng adalah kemampuan seng dalam mengkatalisis banyak reaksi kimia dalam tubuh dan dibutuhkan dalam produksi maupun kerja dari banyak enzim. Fungsi struktural seng adalah kemampuan seng dalam memberikan struktur pada membran sel agar tidak rentan terhadap kerusakan oksidatif. Fungsi regulator seng adalah kemampuan seng untuk meregulasi ekspresi gen dengan bertindak sebagai faktor transkripsi serta berperan dalam sekresi hormon dan transmisi impuls saraf (Devi, C., et al., 2014; Grattan and Freake, 2012).

Sebagian besar seng diserap pada usus jejunum dan ileum. Absorpsi seng dipengaruhi oleh jumlah dan jenis seng yang dikonsumsi, asupan zat gizi yang dapat meningkatkan penyerapan seng, dan asupan zat gizi yang dapat menurunkan penyerapan seng (Rejeki dan Panunggal, 2016). Makanan yang kaya akan asam fitat dapat menurunkan bioavailabilitas dari seng, sedangkan protein hewani meningkatkan absorpsi dari seng. Absorpsi dari seng juga dipengaruhi oleh inhibitor kompetitifnya yaitu besi dan tembaga. Setelah diabsorpsi, seng akan dibawa ke saluran porta

berikatan dengan albumin menuju ke hati. Kemudian, seng yang berikatan dengan albumin dan asam amino akan didistribusikan dari plasma ke jaringan. Kemudian, seng dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal, kulit, dan usus. Homeostasis dari kadar seng dalam tubuh diatur oleh metallothioneins (MT) dan transporter seng (Devi, C., et al., 2014; Kusuma dan Yuana, 2010). Makanan sumber seng beserta kandungan seng dalam 100 gram sajian setiap bahan makanan dapat dilihat pada Tabel 2.2.

2.3.3 Hubungan Seng dengan Kanker

Seng berperan dalam apoptosis sel kanker dengan menstabilkan struktur dan mengaktifkan sitokrom P53 yang merupakan komponen penting dalam proses apoptosis sel (Devi, C., et al., 2014). Pada kanker payudara didapati terjadi peningkatan konsentrasi seng sebesar 72% di jaringan payudara dan penurunan kadar seng di serum plasma yang disebabkan oleh adanya perubahan pada transporter seng. Seng pada sel kanker payudara dapat menghambat NF-kB sehingga terjadi peningkatan kerentanan sel kanker untuk mengalami apoptosis yang diinduksi oleh TNF- α . Selain itu, seng juga bertindak sebagai antioksidan dengan mengubah radikal bebas superoksida menjadi hidrogen peroksida yang tidak bersifat radikal sehingga dapat menurunkan kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Keistimewaan dari seng sebagai antioksidan adalah kemampuannya dalam mengatasi radikal bebas dengan resiko yang rendah untuk menjadi pro-oksidan (Grattan and Freake, 2012).

Tabel 2.2 Bahan Makanan Sumber Seng beserta Kandungan Seng per 100 gram Bahan Makanan

Bahan Makanan (100 gr)	Kandungan Seng (mg)
Tiram	78,6
<i>Wheat Germ</i>	16,7
Daging Sapi	12,3
Bubuk kakao	6,8
Kepiting	6,45
Lobster	6,14
Kacang mete panggang	5,6
Daging ayam	5
Sotong	3,4
Gurita	3,3
Keju	3-4
Kacang arab	2,55
Teri	2,5
Kacang kedelai	2,3
Tahu	2
Telur	2
Kacang pinus	1,8
Kacang merah	1,8
Tempe	1,6
Kerang	1,6
Udang	1,6
Biji bunga matahari	1,5
Kacang pikan	1,35
Biji Chia	1,35
<i>Flaxseed</i>	1,2
Badam (<i>Almond</i>)	0,9
Kacang tanah	0,9
Jamur putih	0,9
Bayam	0,8
Kacang hazel	0,75

(Dietitians of Canada, 2015)

2.3.4 Hubungan Seng dengan Sistem Imun

Seng sebagai *immunonutrition* memegang peranan yang sangat penting dalam sistem imun dengan asupan seng yang adekuat. Seng dibutuhkan dalam aktivasi sel T dan memiliki efek anti-inflamasi karena menurunkan kinerja monosit dalam menghasilkan sitokin pro-inflamasi TNF- α dan IL-1 β (Grattan and Freake, 2012). Selain itu, seng berperan dalam sistem imun non-spesifik seperti neutrofil. Peran seng dalam kerja neutrofil dimulai dari aktivasi Protein Kinase C (PKC) yang kemudian akan mengaktifkan kompleks NADPH oksidase. Kompleks NADPH oksidase akan menghasilkan anion superoksida yang dibutuhkan neutrofil untuk melakukan fagositosis. Seng juga berperan dalam mengubah anion superoksida menjadi hidrogen peroksida untuk meningkatkan produksi NET (Hasan, et al., 2013).

2.3.3 Metode Pengukuran Asupan Makan

Pengukuran asupan makan menggunakan metode *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* (SQ-FFQ). *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* merupakan kuesioner yang berisi frekuensi makan dan porsi makanan. Hasil dari SQ-FFQ akan menggambarkan kebiasaan konsumsi individu terhadap suatu zat gizi (Fahmida dan Dillon, 2007).

Kelebihan dari metode SQ-FFQ adalah cepat, mudah, murah, dan tidak terlalu membebani responden. Formulir SQ-FFQ dapat diisi oleh pewawancara ataupun responden. Adapun kelemahan dari metode SQ-FFQ adalah akurasi yang rendah

karena mengandalkan ingatan responden dan tidak dapat digunakan untuk menilai seluruh zat gizi. Langkah-langkah penggunaan SQ-FFQ adalah sebagai berikut.

1. Responden diminta untuk mengingat frekuensi konsumsi dari setiap bahan makanan yang terdapat pada daftar makanan yang disediakan.
2. Responden mengkategorikan frekuensi konsumsi bahan makanan tersebut ke dalam kategori seperti: harian, mingguan, bulanan, tahunan, dan tidak pernah.
3. Responden mengkategorikan porsi bahan makanan tersebut ke dalam kategori kecil, sedang, atau besar.
4. Jumlah frekuensi konsumsi tiap bahan makanan dikonversi ke dalam jumlah rata-rata per hari.
5. Jumlah frekuensi per hari kemudian dikalikan dengan jumlah porsi dalam gram untuk mengidentifikasi jumlah gram setiap konsumsi dalam sehari (Fahmida dan Dillon, 2007).

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

```
graph TD; A[Inflamasi kronik] --> C[Mutasi gen]; B[Paparan zat karsinogenik] --> C; C --> D[Kanker Payudara]; D --> E[Immunosupresi]; E --> F[Limfosit ↓]; E --> G[Neutrofil ↓]; G --> H[Resiko febrile neutropenia]; H --> I[Efektivitas kemoterapi ↓]; I --> J[Mortalitas ↑]; K[Terapi kanker] --> L[Kemoterapi]; K --> M[Pemberian immunonutrition]; L --> E; M --> N[Asumsi sengk yang adekuat]; N --> I; O[---] --- L; O --- M; O --- N;
```

The flowchart illustrates the relationship between chronic inflammation, carcinogen exposure, cancer, chemotherapy, immunonutrition, and the risk of febrile neutropenia. It shows how chronic inflammation and carcinogen exposure lead to genetic mutations, which can result in breast cancer. Breast cancer treatment involves chemotherapy, which causes immunosuppression, leading to decreased lymphocyte and neutrophil counts. This increases the risk of febrile neutropenia, which in turn reduces the effectiveness of chemotherapy and increases mortality. Immunonutrition is shown as a supportive measure that can help maintain adequate nutrition, potentially mitigating some of the negative effects of chemotherapy on the immune system.

Keterangan:

: Tidak diteliti

Inflamasi kronis dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara (Grattan and Freake, 2012). Pasien kanker payudara mengalami penurunan sistem pertahanan tubuh diakibatkan efek samping dari terapi kemoterapi dan kanker tersebut sendiri (Weir, *et al.*, 2011). Penurunan sistem imun dapat berdampak pada penurunan kadar neutrofil atau neutropenia sehingga dapat terjadi peningkatan risiko terjadinya *febrile neutropenia* yang dapat mempengaruhi efektivitas kemoterapi yang diberikan. Jika kemoterapi yang diberikan tidak efektif, maka risiko mortalitas pun akan meningkat (Brenner *et al.*, 2014; Nascimento *et al.*, 2014; Budiana and Febiani, 2017). Pemberian seng dalam jumlah yang adekuat sebagai *immunonutrition* dapat menjaga efisiensi kerja dan kadar dari neutrofil yang merupakan salah satu pertahanan tubuh pertama sekaligus marker respon inflamasi. Sehingga, inadekuasi asupan seng dapat mempengaruhi kadar neutrofil yang berdampak pada mortalitas pasien (Hasan, 2012; Prasad, 2008; Nascimento *et al.*, 2014; Rosales *et al.*, 2016).

3.2 Hipotesis Penelitian

Pasien kanker payudara yang mendapatkan terapi kemoterapi berisiko mengalami imunosupresi sebagai efek samping dari obat kemoterapi yang dapat ditandai dengan penurunan kadar neutrofil. Kadar neutrofil yang rendah dapat berakibat pada peningkatan risiko mortalitas. Maka dari itu, pemberian *immunonutrition* berupa seng dalam jumlah yang adekuat diperlukan untuk mencegah terjadinya penurunan kadar neutrofil karena seng merupakan bagian dari *immunonutrition* yang paling berperan dalam pembentukan dan efektivitas kerja sel neutrofil. Sehingga,

berangkat dari teori tersebut hipotesa yang disusun peneliti adalah: Ada hubungan antara asupan seng dengan kadar neutrofil pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian observasional analitik digunakan untuk mengetahui hubungan variabel-variabel yang diteliti yaitu terdiri dari variabel bebas dan variabel terikat. Sedangkan pendekatan *cross sectional* adalah metode pendekatan penelitian dimana pengukuran dan pengumpulan data dilakukan hanya satu kali pada suatu waktu (Notoatmodjo, 2010).

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien kanker di RSUD Dr. Saiful Anwar.

4.2.2 Sampel Penelitian

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *Non Probability Sampling* yaitu *Total Sampling*. *Non Probability Sampling* adalah teknik pengambilan sampel dimana tidak semua individu dalam populasi memiliki kesempatan yang sama untuk diambil sebagai sampel (Bagus, 2016). Sedangkan *Total Sampling* adalah jenis *Non Probability Sampling* dimana jumlah sampel sama dengan jumlah populasi (Sugiyono, 2011).

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien dapat berkomunikasi dengan baik.
2. Pasien bersedia menjadi responden penelitian dibuktikan dengan menandatangani *informed consent*.
3. Pasien rawat jalan kanker payudara stadium 3 atau 4 yang menjalani kemoterapi.
4. Pasien tidak mengalami alergi/pantangan terhadap bahan makanan tertentu.
5. Pasien telah menerima minimal satu siklus kemoterapi.

Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah:

1. Pasien dengan kondisi hamil atau menyusui.
2. Pasien mengalami efek samping dari radioterapi yang dapat mempengaruhi asupan.
3. Pasien menggunakan suplementasi imunosupresif seperti kortikosteroid, inhibitor kalsineurin, dan imunosupresan.

Besar sampel pada penelitian ini adalah jumlah total pasien rawat jalan kanker payudara dengan stadium 3 atau 4 yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang dan memenuhi syarat kriteria inklusi serta menandatangani *informed consent*.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah asupan sng pada pasien rawat jalan kanker payudara stadium 3 dan 4 yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar neutrofil pada pasien rawat jalan kanker payudara stadium 3 dan 4 yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.4.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar dengan pertimbangan RSUD Dr. Saiful Anwar merupakan Rumah Sakit Rujukan akhir dan memiliki fasilitas yang lengkap di Kota Malang sehingga memungkinkan untuk menyediakan kemoterapi bagi pasien kanker payudara.

4.4.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara bertahap pada bulan November 2018 sampai Desember 2018.

4.5 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah sebagai berikut:

1. Kuesioner Makanan

Kuesioner dibuat oleh peneliti untuk mengidentifikasi makanan sumber seng yang pernah dikonsumsi oleh responden dalam jangka waktu 3 bulan terakhir dari waktu penelitian.

2. *Informed Consent*

Informed Consent dibuat oleh peneliti untuk memberi penjelasan terhadap calon responden sekaligus menjadi bukti responden bersedia mengikuti penelitian sebagai responden.

3. *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire Form*

Form dibuat oleh peneliti untuk mengidentifikasi rata-rata asupan makan bahan makanan sumber seng pada responden.

4. Kuesioner Identitas Responden

Kuesioner dibuat peneliti untuk mendokumentasikan data responden.

5. Rekam Medis terkait Profil Darah Responden

Rekam medis akan digunakan peneliti untuk mendapatkan data kadar neutrofil responden.

6. Buku Foto Makanan

Buku Foto Makanan digunakan untuk membantu responden dan peneliti menyamakan persepsi tentang ukuran setiap bahan makanan selama wawancara FFQ dan SQ-FFQ.

7. Komputer yang sudah terinstall *software* SPSS dan NutriSurvey

Software-software tersebut digunakan peneliti untuk mengolah data.

4.6 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Skala Data	Cara Pengambilan Data
Asupan Seng	Jumlah asupan seng dalam miligram dari bahan makanan sumber seng diukur dengan form SQ-FFQ dalam 3 bulan terakhir pasien rawat jalan kanker payudara stadium 3 dan 4	Rasio	Wawancara menggunakan formulir SQ-FFQ dan buku foto makanan

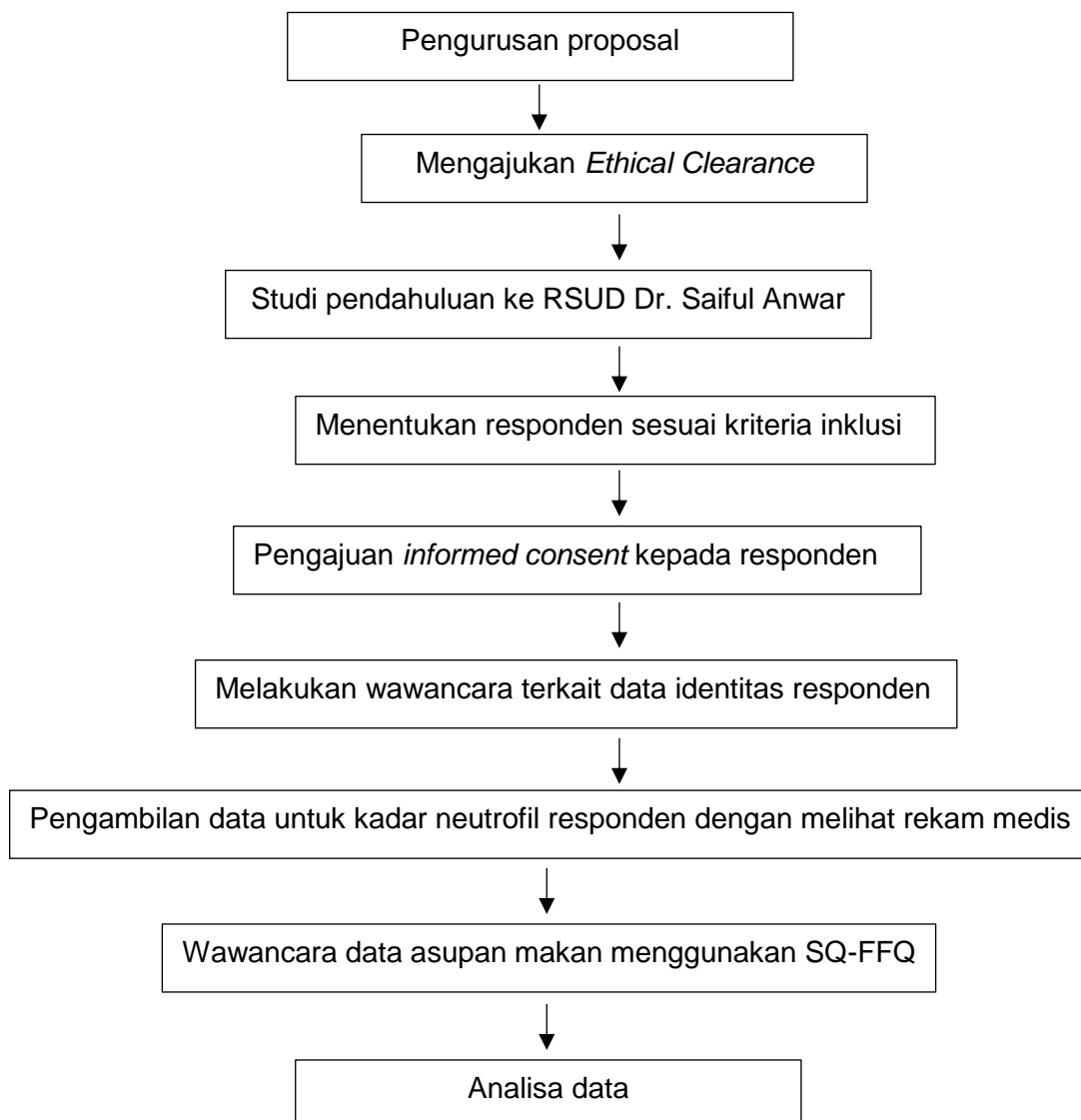
	yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang.		
Kadar neutrofil	Jumlah neutrofil (%) pasien rawat jalan kanker payudara stadium 3 dan 4 yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang dari rekam medis	Rasio	Melihat data sekunder berupa rekam medis

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Prosedur Studi Pendahuluan

Mengumpulkan daftar bahan makanan yang sering dikonsumsi oleh populasi yang memiliki karakteristik hampir sama dengan responden menggunakan formulir kuesioner makanan untuk dicantumkan di formulir *Semi-Quantitative Food Questionnaire*.

4.7.2 Prosedur Penelitian



4.8 Analisa Data

Analisa data karakteristik responden untuk mengetahui persentase dari karakteristik yang meliputi usia, jenis kelamin, stadium kanker, asupan seng per hari, dan kadar neutrofil menggunakan uji univariat. Data asupan seng berupa hasil wawancara SQ-FFQ akan dimasukkan ke dalam *software* Nutrisurvey. Sedangkan untuk melihat hubungan asupan seng dengan kadar neutrofil dapat dilakukan uji bivariat. Analisa data bivariat menggunakan *software* SPSS. Pertama-tama, dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorov Smirnov karena responden lebih dari 50 orang. Kemudian, dilakukan uji korelasi dengan Pearson karena data terdistribusi normal. Uji statistik dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$), hasil dinyatakan terdapat hubungan yang signifikan jika $p < 0,05$.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Kota Malang yang memiliki pasien dari dalam dan luar kota Malang, sehingga diharapkan karakteristik responden penelitian yang beragam. Pengambilan data dilakukan selama bulan November 2018 di bagian Poli Onkologi Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Kota Malang. Jumlah responden pada penelitian ini adalah sebesar 52 responden yaitu pasien rawat jalan kanker payudara yang menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Kota Malang yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

5.1 Analisis Univariat

5.1.1 Karakteristik Responden

Data distribusi karakteristik menunjukkan bahwa seluruh responden berdasarkan jenis kelamin adalah perempuan yaitu sebanyak 52 orang (100%). Karakteristik responden berdasarkan usia paling banyak berada di rentang usia 40 sampai 60 tahun dengan jumlah sebanyak 37 orang (71,2%). Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden berada dalam rentang usia produktif. Lebih banyak responden yang tidak bekerja (Ibu Rumah Tangga) daripada responden yang bekerja pada penelitian ini. Distribusi stadium kanker responden adalah sebanyak 32 orang (61,5%) berada pada stadium 3 kanker payudara sedangkan, 20 orang lainnya (38,5%) berada pada stadium 4 kanker payudara. 42 responden (80,8%) hanya pernah mendapatkan kemoterapi sebagai terapi kanker yang bermakna sebagian besar responden belum pernah

mendapat terapi kanker radiasi dan hormon. Regimen kemoterapi yang paling banyak (50%) digunakan pada responden adalah kombinasi regimen Curacil, Doxorubicin, Cyclophosphamide. Regimen-regimen tersebut merupakan regimen kemoterapi yang umum digunakan pada kanker padat. Curacil bertindak sebagai penghambat pertumbuhan sel kanker, Doxorubicin sebagai antibiotik, dan Cyclophosphamide sebagai penekan sistem kekebalan tubuh.

Sebagian besar responden (67,3%) tidak mengonsumsi suplemen dan tidak semua responden yang mengonsumsi suplemen ingat dengan jelas jenis dan merk dari suplemen yang dikonsumsi menyebabkan peneliti tidak mendapatkan informasi yang lengkap mengenai suplemen yang dikonsumsi responden. Terdapat 22 orang (42,3%) responden yang mengonsumsi jamu atau ramuan herbal. Jamu atau ramuan herbal yang paling sering dikonsumsi responden adalah air rebusan daun sirih yang dipercaya responden dapat mempercepat proses penyembuhan kanker payudara. Karakteristik responden dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	52	100
Usia		
20-40	8	15,4
40-60	37	71,2
>60	7	13,5
Pekerjaan		
Pensiunan	1	1,9
Ibu rumah tangga	31	59,6
Petani	6	11,5
Wiraswasta/Pedagang	2	3,8
Pegawai swasta	3	5,8
Buruh	3	5,8
PNS	2	3,8
Lain-lain	4	7,7
Stadium Kanker		
Stadium 3	32	61,5
Stadium 4	20	38,5
Terapi Jenis Lain		
Radiasi	10	19,2
Tidak pernah menerima terapi lain	42	80,8
Kemoterapi ke-		
2	12	23,1
3	10	19,2
4	9	17,3
5	9	17,3
6	7	13,5
7	1	1,9
8	3	5,8
10	1	
Konsumsi Suplemen		
Ya	17	32,7
Tidak	35	67,3
Konsumsi Jamu/Ramuan Herbal		
Ya	22	42,3
Tidak	30	57,7
Jumlah Responden	52	100

Tabel 5.2 Regimen Kemoterapi Responden

Regimen Kemoterapi	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Curacil, Doxorubicin, Cyclophosphamide	26	50.0
Curacil, Cyclophosphamide, Epirubicin	4	7.7
Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide	1	1.9
Brexel, Cisplatin	3	5.8
Paxus, Cisplatin	4	7.7
Brexel, Carboplatin	2	3.8
Foncopac, Carboplatin	1	1.9
Paxus, Carboplatin	2	3.8
Navelbine	4	7.7
Capecitabine	1	1.9
Curacil, Methotrexate, Cyclophosphamide	3	5.8
Zometa	1	1.9

5.1.2 Gambaran kadar neutrofil responden

Tabel 5.3 Kadar Neutrofil Responden

Jenis	Jumlah (n)	Mean	SD
Kadar Neutrofil	52	66,17%	10,12%

Hasil uji normalitas menggunakan Kolmogorov Smirnov didapatkan hasil bahwa data kadar neutrofil terdistribusi normal ($p=0,09$). Rata-rata kadar neutrofil responden yang ditunjukkan oleh tabel 5.2 adalah sebesar $66,17 \pm 10,12\%$. Hal tersebut menunjukkan bahwa rata-rata kadar neutrofil responden tergolong normal karena kadar neutrofil yang baik pada orang dewasa adalah sebesar 55% sampai 70%.

5.1.3 Gambaran asupan seng responden

Tabel 5.4 Asupan Seng Responden

Jenis	Jumlah (n)	Mean	SD
Asupan Seng	52	10,8 mg	5,09 mg

Hasil uji normalitas menggunakan Kolmogorov Smirnov didapatkan hasil bahwa data asupan seng terdistribusi normal ($p=0,086$). Menurut Tabel Angka Kecukupan Gizi 2013, kebutuhan seng untuk wanita usia 19 sampai 80 tahun adalah sebanyak 10 mg per hari. Adapun, rata-rata \pm SD asupan seng dari responden penelitian adalah sebesar $10,81 \pm 5,09$ mg sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata asupan seng responden sudah memenuhi 108% dari AKG atau dapat tergolong cukup. Kelompok bahan makanan sumber seng yang dikonsumsi semua responden adalah kelompok kacang-kacangan beserta produknya seperti kacang tanah, kacang hijau, tahu, dan tempe. Sedangkan kelompok bahan makanan sumber seng yang paling jarang dikonsumsi responden adalah kelompok susu dan produknya yang meliputi susu sapi dalam bentuk tepung maupun cair, susu kambing, yoghurt, dan keju.

Tabel 5.5 Bahan Makanan Sumber Seng yang Dikonsumsi Responden

Bahan Makanan Sumber Seng	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Ikan Laut		
Ya	27	51,9
Tidak	25	48
Udang		
Ya	15	28,8
Tidak	37	71
Daging Sapi		
Ya	34	65,4
Tidak	18	34,6
Kacang Tanah		
Ya	25	48
Tidak	27	51,9
Kacang Hijau		
Ya	33	63,4
Tidak	19	36,5
Sari Kedelai		
Ya	15	28,8
Tidak	37	71
Tempe		
Ya	50	96,1
Tidak	2	3,9
Tahu		
Ya	51	98
Tidak	1	2
Susu skim		
Ya	1	1,9
Tidak	51	98,1
Susu sapi		
Ya	16	30,7
Tidak	36	69,2
Susu kambing		
Ya	2	3,9
Tidak	50	96,1
Keju		
Ya	5	9,6
Tidak	47	90,3
Telur		
Iya	41	78,8
Tidak	11	21,1

5.2 Analisis Bivariat

5.2.1 Hubungan Asupan Seng terhadap Kadar Neutrofil

Analisis korelasi asupan seng terhadap kadar neutrofil menggunakan

Pearson disebabkan data variabel yang akan diuji terdistribusi normal.

Berdasarkan uji korelasi menggunakan Pearson diperoleh nilai p sebesar 0,732 yang menandakan tidak ada hubungan asupan seng terhadap kadar neutrofil.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Hasil Penelitian

6.1.1 Karakteristik Responden

Semua responden dalam penelitian ini adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa perempuan berisiko tinggi terkena kanker payudara karena kadar hormon estrogen yang lebih tinggi daripada laki-laki dimana fungsi dari estrogen sendiri adalah mengatur proliferasi dari sel epitel payudara (Kaminska, *et al.*, 2015).

Berdasarkan hasil penelitian ini penderita kanker payudara berada pada usia 40-60 tahun. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa salah satu faktor risiko kanker payudara adalah usia. Usia produktif yang mendekati masa menopause merupakan salah satu faktor risiko kanker payudara (> 45 tahun). Risiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Hal ini disebabkan karena semakin tua, semakin banyak mutasi atau kerusakan genetik dan semakin tubuh sulit untuk memperbaikinya (Kaminska, *et al.*, 2015; Lakshmi, *et al.*, 2012).

Proporsi tertinggi dalam kategori pekerjaan responden adalah Ibu Rumah Tangga. Hal ini dapat disebabkan karena kurangnya paparan informasi mengenai kanker payudara kepada Ibu Rumah Tangga. Hal ini sesuai dengan penelitian Wahyuni, dkk. (2015) yang juga menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan ibu rumah tangga yang kurang tentang SADARI (Periksa Payudara Sendiri) sebagai salah satu upaya untuk memeriksa adanya risiko kanker payudara.

Subjek penelitian ini adalah pasien kanker payudara stadium 3 dan stadium 4 karena pasien kanker payudara paling banyak ditemui sudah pada tahap stadium lanjut. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan sebagian besar penderita kanker payudara baru datang ke rumah sakit pada stadium 3 dan 4 (Oemiati, dkk., 2012). Hal ini disebabkan karena praktik deteksi dini kanker payudara seperti SADARI (Periksa Payudara Sendiri) masih tergolong rendah di Indonesia (Arafah dan Notobroto, 2017).

Berdasarkan hasil penelitian ini, sebagian besar pasien kanker payudara menggunakan terapi kanker konvensional berupa kemoterapi dan tidak pernah menerima radiasi ataupun terapi hormon. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa kemoterapi merupakan terapi kanker yang paling banyak digunakan karena bersifat sistemik sehingga diharapkan dapat mengatasi sel kanker yang memiliki sifat metastatik (Ramli, 2015). Regimen kemoterapi yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi Curacil, Doxorubicin, Cyclophosphamide. Kombinasi regimen Curacil, Doxorubicin, Cyclophosphamide atau CAF termasuk dalam regimen kemoterapi adjuvant (Wulansari, 2013). Pernyataan tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini dimana responden penelitian paling banyak berada pada stadium 3 atau stadium lanjut sehingga mendapatkan terapi adjuvant.

Suplemen merupakan vitamin, mineral, zat kimia tambahan, produk herbal yang dikonsumsi untuk meningkatkan derajat kesehatan konsumennya (Valavanidis, 2016). Penggunaan suplemen sebagai terapi komplementer bertujuan untuk meningkatkan sistem imun, meningkatkan kualitas hidup, dan mengatasi efek samping dari terapi konvensional (Rahayu, 2008). Suplemen yang biasa dikonsumsi oleh pasien kanker payudara adalah suplemen

makanan multivitamin dan suplemen penambah nafsu makan (Damayanti, dkk., 2017). Dari hasil penelitian ini ditemukan sebagian besar pasien kanker payudara tidak mengonsumsi suplemen. Hal ini sesuai dengan penelitian Damayanti, dkk. (2017) di RS Dharmais yang juga menyatakan bahwa pasien kanker payudara yang mengonsumsi suplemen sedikit. Peneliti tidak memiliki informasi mengenai suplemen yang dikonsumsi semua responden yang mengonsumsi suplemen namun dari data yang ada, suplemen yang paling banyak dikonsumsi pasien kanker payudara adalah vitamin B kompleks, propolis dan suplemen multivitamin multimineral yang digunakan untuk mengatasi anemia.

Berbeda dengan suplemen, jamu adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian, atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun yang digunakan untuk pengobatan (Shinoda, 2013). Selain terapi kanker konvensional, pasien kanker payudara mencari pengobatan lain untuk mengobati kanker, meringankan gejala, dan mengatasi efek samping terapi konvensional dengan menggunakan pengobatan alternatif berupa jamu atau ramuan herbal (Ryamizard, dkk., 2018). Ramuan herbal yang paling banyak dikonsumsi oleh responden adalah air rebusan daun sirsak yang dipercaya dapat mempercepat penyembuhan kanker payudara. Daun sirsak mengandung *acetogenins annonaceous* suatu senyawa yang bersifat anti-kanker yang sudah terbukti dapat menurunkan jumlah sel kanker pada sebuah penelitian dengan mencit yang memiliki sel kanker payudara. Namun, belum ada penelitian mengenai dampak pemberian daun sirsak atau air rebusan daun sirsak terhadap sel kanker payudara pada manusia (Muhartono dan Subeki, 2015).

6.1.2 Asupan Seng Pasien Kanker Payudara

Rata-rata asupan seng pada subjek penelitian ini adalah sebesar 10,8 mg per hari. Menurut panduan *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), kebutuhan seng pasien kanker disesuaikan dengan anjuran asupan harian yang ditentukan oleh masing-masing negara. Menurut Angka Kecukupan Gizi (AKG), kebutuhan seng untuk perempuan usia 19 - 80 tahun adalah 10 mg. Jika dibandingkan dengan AKG maka rata-rata asupan seng pada pasien kanker payudara sudah memenuhi 108% dari jumlah yang dianjurkan atau tergolong cukup. Adapun Upper Intake Level (UL) dari seng untuk perempuan usia > 19 tahun adalah sebanyak 40 gram per hari. Asupan seng yang cukup pada pasien kanker dapat meningkatkan apoptosis sel kanker dan menurunkan kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Selain itu, asupan seng yang cukup juga berperan dalam mempertahankan fungsi sistem imun dan bekerja sebagai anti-inflamasi (Grattan and Freake, 2012).

Penyebab dari asupan seng responden penelitian ini memenuhi jumlah yang disarankan AKG adalah konsumsi bahan makanan sumber seng dengan porsi yang tepat. Rata-rata asupan lauk nabati berupa tempe dan tahu responden penelitian adalah 2-3 porsi per hari. Sedangkan rata-rata asupan lauk hewani berupa ikan laut dan susu adalah 1-2 porsi per hari. Hal ini sesuai dengan piramida gizi seimbang yang menganjurkan untuk mengonsumsi lauk pauk 2 – 4 porsi per hari. Walaupun jumlah asupan seng sudah sesuai anjuran, namun bahan makanan sumber seng yang paling banyak dikonsumsi responden penelitian adalah kacang-kacangan yang meliputi kacang tanah, kacang hijau, tahu, tempe, dan sari kedelai. Kandungan seng pada kacang kedelai adalah sekitar 2,3 mg/100 gram kacang kedelai dan pada kacang tanah

sebesar 0,9 mg/100 gram kacang tanah (Dietitians of Canada, 2015). Kacang tanah dan kacang kedelai termasuk bahan makanan sumber seng namun tingginya kandungan fitat dan zat besi non-heme di dalamnya dapat menurunkan bioavailabilitas seng karena fitat menghambat penyerapan seng (Solomons, 2001). Hal ini dapat mengindikasikan jumlah seng yang diserap oleh tubuh tidak optimal.

6.1.3 Kadar Neutrofil Pasien Kanker Payudara

Rata-rata kadar neutrofil pasien kanker payudara pada penelitian ini tergolong normal yaitu 66,17% dengan rentang nilai normal neutrofil adalah 55% - 70%. Hal ini dapat terjadi karena rata-rata subjek penelitian ini masih berada di stadium 3 dan belum mengalami metastase. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar neutrofil meningkat pada pasien kanker payudara yang mengalami metastase dan kadar neutrofil tetap normal pada pasien kanker payudara stadium 1 – 3 (Elyasinia, *et al.*, 2017; Standish, *et al.*, 2008).

Akan tetapi menurut penelitian-penelitian sebelumnya, kadar neutrofil pada pasien kanker payudara dapat mengalami peningkatan maupun penurunan. Kadar neutrofil pada pasien kanker payudara seringkali tergolong tinggi karena keadaan inflamasi yang merupakan tanda yang khas dari kanker (Ocana, *et al.*, 2017). Namun penurunan kadar neutrofil sampai di bawah nilai normal juga dapat ditemui pada pasien kanker payudara sebagai efek samping dari kemoterapi (Nascimento *et al.*, 2014). Elyasinia, *et al.* (2017) menyatakan bahwa semakin tinggi stadium kanker, semakin tinggi pula kadar neutrofil dalam tubuh.

Penurunan kadar neutrofil (neutropenia) juga sering terjadi pada pasien kanker payudara. Neutropenia meningkatkan risiko pasien kanker payudara untuk mengalami infeksi dan penyakit lainnya yang disebabkan oleh penurunan sistem imun, seperti mukositis oral baik oleh bakteri ataupun jamur (Budiana and Febiani, 2017). Neutropenia pada pasien kanker payudara seringkali merupakan efek samping dari kemoterapi (Nascimento *et al.*, 2014). Namun kadar neutrofil subjek penelitian ini memiliki kadar neutrofil yang normal padahal karakteristik subjek dan rata-rata jumlah siklus kemoterapi kedua penelitian mirip. Hal ini dapat disebabkan karena pada penelitian sebelumnya, obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah Paclitaxel yang merupakan obat kemoterapi dengan risiko tinggi mengakibatkan neutropenia. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang juga menggunakan kombinasi regimen Doxorubicin dan Cyclophosphamide sebagai regimen kemoterapi yang paling banyak digunakan. Penelitian tersebut menyatakan terjadi penurunan kadar neutrofil pada pasien kanker payudara yang menerima Doxorubicin dan Cyclophosphamide namun tetap pada rentang nilai normal kadar neutrofil (Standish, *et al.*, 2008). Hal ini disebabkan karena regimen-regimen yang digunakan oleh responden penelitian ini berisiko rendah-sedang untuk mengakibatkan neutropenia (Lalami, *et al.*, 2006).

6.1.4 Hubungan Asupan Seng terhadap Kadar Neutrofil Pasien Kanker Payudara

Berdasarkan analisis bivariat menggunakan Pearson antara asupan seng terhadap kadar neutrofil subjek penelitian, didapatkan nilai p sebesar 0,732 yang bermakna tidak ada hubungan yang signifikan antara asupan seng terhadap kadar neutrofil subjek penelitian. Hasil penelitian ini tidak sejalan

dengan penelitian sebelumnya. Salah satu perbedaan antara hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah kadar neutrofil subjek penelitian yang berada pada rentang nilai normal, sedangkan pada penelitian sebelumnya oleh Nascimento, *et al.* (2014) sebagian besar subjek penelitian mengalami neutropenia. Hal ini disebabkan karena rata-rata subjek penelitian tersebut berada pada stadium 4 dan mengalami metastase, sedangkan pada penelitian ini rata-rata responden berada pada stadium 3 dan belum mengalami metastase. Terdapat perbedaan jenis regimen kemoterapi yang digunakan antara subjek penelitian ini dengan subjek penelitian sebelumnya dimana pada penelitian sebelumnya, regimen kemoterapi yang digunakan adalah Epirubicin-Cyclophosphamide-Paclitaxel (EC-TH), sedangkan subjek penelitian ini paling banyak menggunakan regimen Curacil-Doxorubicin-Cyclophosphamide (CAF). Menurut penelitian oleh Standish, *et al.* (2008), penggunaan regimen Curacil-Doxorubicin-Cyclophosphamide (CAF) dapat menurunkan kadar neutrofil namun tetap pada batas normal. Paclitaxel merupakan salah satu regimen kemoterapi yang rentan menyebabkan neutropenia parah, sedangkan Cyclophosphamide, Epirubicin, dan Doxorubicin tergolong dalam regimen yang berpotensi sedang menyebabkan neutropenia. Adapun kemampuan Curacil menyebabkan neutropenia bersifat rendah (Lalami, *et al.*, 2006).

Faktor lain yang dapat menyebabkan perbedaan hasil antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah jumlah asupan sng dari makanan subjek penelitian yang sudah sesuai dengan anjuran Angka Kecukupan Gizi. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya di RS Tugurejo Semarang dimana asupan sng sebagian besar subjek penelitian belum mencapai jumlah yang dianjurkan (Nurahmatika, dkk., 2017). Perbedaan hasil

penelitian dapat dipengaruhi oleh perbedaan karakteristik subjek penelitian. Penelitian sebelumnya menggunakan pasien kanker payudara rawat inap yang menerima kemoterapi sebagai subjek penelitian sedangkan subjek penelitian ini adalah pasien kanker payudara rawat jalan yang menerima kemoterapi. Hal sesuai dengan penelitian Hairi (2013) yang menyatakan bahwa ada hubungan negatif antara lama perawatan dengan asupan gizi diakibatkan semakin lama waktu rawat inap, semakin pasien hafal dengan menu rumah sakit dan menjadi bosan sehingga asupan pasien menurun.

Peningkatan metabolisme seng terjadi di jaringan yang terkena tumor payudara dan dipengaruhi oleh pertumbuhan tumor sehingga menyebabkan penurunan kadar seng pada serum (Flynn, 1979). Hal ini mengimplikasikan bahwa bioavailabilitas bahan makanan sumber seng yang dikonsumsi memegang peranan penting untuk menjamin kandungan seng dari setiap bahan makanan yang dikonsumsi terserap dengan optimal. Penelitian ini menunjukkan jumlah asupan seng yang sudah adekuat, namun pemilihan bahan makanan tinggi asam fitat seperti kacang-kacangan dapat menyebabkan jumlah seng yang diserap tubuh tidak sesuai dengan yang dikonsumsi (Devi, et al., 2014). Pernyataan tersebut didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Hambidge, *et al.* (2010) yang menunjukkan bahwa adanya fitat di usus menurunkan absorpsi dari seng dengan mekanisme peningkatan ekskresi seng. Namun, keterbatasan penelitian ini tidak meneliti kadar seng pada serum untuk mengetahui jumlah seng yang diserap oleh tubuh.

6. 2 Implikasi terhadap Bidang Gizi

Ketidaktepatan penelitian ini hendaknya dapat terus memotivasi pasien kanker payudara untuk memenuhi kebutuhan sengnya

sesuai anjuran Angka Kecukupan Gizi terutama pasien yang menggunakan obat kemoterapi berisiko tinggi menyebabkan neutropenia seperti Paclitaxel. Selain jumlah asupan seng, keberagaman jenis bahan makanan sumber seng juga penting untuk mengoptimalkan jumlah seng yang sudah dikonsumsi yaitu dengan meningkatkan asupan protein hewani atau mengonsumsi asupan protein nabati dan hewani secara bersamaan untuk mencegah efek asam fitat dalam menurunkan absorpsi seng.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah data asupan seng subjek penelitian yang hanya berasal dari makanan sehingga tidak meliputi asupan seng dari suplemen. Keterbatasan lain dari penelitian ini adalah pemilihan subjek penelitian yang tidak spesifik menggunakan obat kemoterapi berisiko tinggi menyebabkan neutropenia dalam jumlah siklus kemoterapi tertentu.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berikut merupakan kesimpulan dari penelitian mengenai Hubungan Asupan Seng (Zn) terhadap Kadar Neutrofil pada Pasien Kanker Payudara yang Mendapatkan Kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, diantaranya adalah:

- a. Rata-rata asupan seng pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi adalah sebesar 10,8 mg per harinya yang sesuai dengan anjuran Angka Kecukupan Gizi.
- b. Rata-rata kadar neutrofil pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi adalah sebesar 66,17% yang termasuk dalam rentang nilai normal.
- c. Tidak terdapat hubungan antara asupan seng (Zn) terhadap kadar neutrofil pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

7.2 Saran

Peneliti menyarankan penelitian serupa selanjutnya untuk menggali penggunaan suplemen secara lebih dalam baik dari jenis suplemen, merk, maupun kandungannya sehingga didapatkan hasil asupan seng yang lebih akurat. Peneliti juga menyarankan untuk menggunakan *food model* saat proses wawancara asupan seng agar data yang didapat lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. 2016. Fungsi dan Kelainan Sistem Imun. *Imunologi Dasar Abbas*, Edisi Kelima, ELSEVIER.
- Alwia, B. 2015. *Pengaruh Pendidikan Kesehatan tentang Kanker Payudara terhadap Pengetahuan dan Sikap Kader Melakukan SADARI di Posyandu Desa Makamhaji*. Skripsi. Diterbitkan. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- American Cancer Society. 2017. External Radiation Side Effects Worksheet, *Breast Cancer*.
- American Cancer Society. 2017. What is Breast Cancer?, *Breast Cancer*, 5, hal. 1.
- Annibaldi, A. and Widmann, C. Glucose metabolism in cancer cells. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2010, 13(4), 466-470.
- Arafah, A. B. R. dan Notobroto, H. B. Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI). *The Indonesian Journal of Public Health*, 2018, 12(2), 143-153.
- Dewi, G. A. T. dan Hendrati, L. Y. 2013. Analisis Risiko Kanker Payudara Berdasar Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia Menarche, *Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga*, pp. 12–23.
- Bagus, G. 2016. *Teknik Sampling dan Penentuan Jumlah Sampel*. doi: 10.13140/RG.2.1.5187.0808.
- Bratawidjaya, K. G. 2012. *Imunologi Dasar*, 10th Edition, Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Bibu, J. K. Antineoplastic Drugs: Treatment Principles and Toxicity. *Veterinary World*, 2011, 4(8), 380.
- Breast Cancer Care. 2015. *Side Effects of Chemotherapy*. <https://www.breastcancercare.org.uk/information-support/facing-breast-cancer/going-through-treatment-breast-cancer/side-effects/side-effects-chemotherapy>.
- Breast Cancer Network Australia. 2013. *Breast Cancer Treatments*. BCNA, Australia.
- Brenner, D. R., Scherer, D., Muir, K., Schildkraut, J., Boffetta, P., Spitz, M. R. & Hung, R. J. A Review of The Application of Inflammatory Biomarkers in Epidemiologic Cancer Research. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2014, cebp-0064.
- Budiana, I. N. G. dan Febiani, M. Febrile Neutropenia pada Pasien Pasca Kemoterapi, *Indonesian Journal of Cancer*, 2017, 11(2), pp. 77–82.
- Caley, A. and Jones, R. 2012. The Principles of Cancer Treatment by Chemotherapy, *Surgery*. Elsevier Ltd, 30(4), pp. 186–190. doi: 10.1016/j.mpsur.2012.01.004.
- Cantor, J. R. and Sabatini, D. M. Cancer Cell Metabolism: One Hallmark, Many Faces. *Cancer Discovery*, 2012, 2(10), 881-898.
- Chotimah, B. 2014. *Bimbingan Keagamaan Islami dalam Mengatasi Distres Spiritual Pasien Kanker di RSUD & Holistik Sejahtera Bhakti Salatiga*. Skripsi. Diterbitkan, Fakultas Dakwah dan Komunikasi Universitas Islam Negeri Walisongo, Semarang.

- Costa, B. P., Martins, P., Veríssimo, C., Simões, M., Tomé, M., Grazina, M., *et al.* Argininemia and Plasma Arginine Bioavailability–Predictive Factors of Mortality in The Severe Trauma Patients?. *Nutrition & Metabolism*, 2016, 13(1), 60.
- Custódio, I. D. D., da Costa Marinho, E., Gontijo, C. A., Pereira, T. S. S., Paiva, C. E., and de Paiva Maia, Y. C. Impact Of Chemotherapy On Diet And Nutritional Status Of Women With Breast Cancer: A Prospective Study. *PloS one*, 2016, 11(6), e0157113.
- Damayanti, A. Y., Indarto, D., Wasita, B., dan Ardyanto, T. D. Indeks Massa Tubuh, Asupan Vitamin D, dan Serum 25-Hydroxyvitamin D pada Pasien Kanker Payudara. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 2017, 14(2), 56-63.
- De Betue, C. T., Joosten, K. F., Deutz, N. E., Vreugdenhil, A. C., and van Waardenburg, D. A. Arginine Appearance and Nitric Oxide Synthesis in Critically Ill Infants Can Be Increased with A Protein-Energy–Enriched Enteral Formula. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2013, 98(4), 907-916.
- Devi, C. B., Nandakishore, T., Sangeeta, N., Basar, G., Devi, N. O., Jamir, S., *et al.* Zinc in Human Health. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 2014, 13(7), 18-23.
- Dietitians of Canada. 2015. Food Sources of Zinc.
- Edge, S. B., and American Joint Committee on Cancer. 2010. AJCC Cancer Staging Handbook, *The AJCC Cancer Staging Manual*, Vol. 2010. Springer, New York. p. 718.
- Elyasinia, F., Keramati, M. R., Ahmadi, F., Rezaei, S., Ashouri, M., Parsaei, R., *et al.* Neutrophil-Lymphocyte Ratio In Different Stages Of Breast Cancer. *Acta Medica Iranica*, 2017, 228-232.
- ESPEN. 2017. ESPEN Guidelines On Nutrition In Cancer Patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11-48.
- Fahmida, U. dan Dillon, D. 2007. *Handbook Nutritional Assessment*. SEAMEO-TROPMED RCCN, University of Indonesia, Depok.
- Flynn, A. Copper And Zinc Metabolism With Solid Tumor Growth. *Biological Trace Element Research*, 1979, 1(3), 203-215.
- Geiger, R., Rieckmann, J. C., Wolf, T., Basso, C., Feng, Y., Fuhrer, T., *et al.* L-Arginine Modulates T Cell Metabolism And Enhances Survival And Anti-Tumor Activity. *Cell*, 2016, 167(3), 829-842.
- Genentech Inc. 2010. Full Prescribing Information: Herceptin. FDA, DNA Way South San Francisco, CA 94080-4990.
- Granot, Z., Henke, E., Comen, E. A., King, T. A., Norton, L., and Benezra, R. Tumor Entrained Neutrophils Inhibit Seeding In The Premetastatic Lung. *Cancer Cell*, 2011, 20(3), 300-314.
- Grattan, B. and Freake, H. Zinc and Cancer: Implications for LIV-1 in Breast Cancer, *Nutrients*, 2012, 4(7), hal. 649-655. doi: 10.3390/nu4070648.
- Grimble, R. F. Nutrients Which Influence Immunity: Effect And Mechanism Of Action. *Basics In Clinical Nutrition: Immunonutrition, e-SPEN*. Elsevier Ltd, 2009, 4(1), pp. e10–e13. doi: 10.1016/j.eclnm.2008.07.015.

- Hairi, S. 2013. *Faktor–Faktor Yang Berkaitan Dengan Asupan Energi Dan Zat Gizi Pasien Kanker Di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta*. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Hambidge, K. M., Miller, L. V., Westcott, J. E., Sheng, X., and Krebs, N. F. Zinc Bioavailability And Homeostasis. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 2010, 91(5), 1478S-1483S.
- Hapsari, A. V. 2008. *Pengaruh L-Arginin terhadap Gambaran Histopatologi Sel Tubulus Ginjal Tikus Sprague-Dawley yang Diberi Iopamidol Dosis Tinggi Intravena*. Doctoral dissertation. Faculty of Medicine, University of Diponegoro, Semarang.
- Hasan, R., Rink, L., and Haase, H. Zinc Signals In Neutrophil Granulocytes Are Required For The Formation Of Neutrophil Extracellular Traps. *Innate immunity*, 2013, 19(3), 253-264.
- Hofman, M. *et al.* Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem, *The Oncologist*, 2007, 12(1), pp. 4–10. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-4.
- Janeway C. A. Jr, Travers P., Walport M., Schlomchik, M. J. 2001. The Humoral Immune Response. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5th edition. Garland Science, New York, 2001. Chapter 9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10752/>
- Kabel, A. M. and Baali, F. H. Breast Cancer: Insights into Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Management, *Journal of Cancer Research and Treatment*, Vol. 3, 2015, Pages 28-33, 3(2), pp. 28–33. doi: 10.12691/JCRT-3-2-3.
- Katsiari, C. G., Liossis, S. N. C., and Sfrikakis, P. P. 2010. *The Pathophysiologic Role Of Monocytes And Macrophages In Systemic Lupus Erythematosus: A Reappraisal*, Vol. 39, No. 6. pp. 491-503. Makalah disajikan dalam Seminars In Arthritis And Rheumatism, Elsevier.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., and Starosławska, E. Breast Cancer Risk Factors. *Przegląd Menopauzalny= Menopause Review*, 2015, 14(3), 196.
- Karima, U. Q., dan Wahyono, T. Y. M. 2013. *Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Wanita Di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*.
- Kemenkes RI. 2015. Stop Kanker, *Pusat Data dan Informasi Kesehatan, Infodatin-Kanker*. Jakarta: hal. 1-4.
- Koenig J. M, Bliss J. M, and Mariscalco M. M. Normal and Abnormal Neutrophil Physiology in The Newborn. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 5th ed. Elsevier, Philadelphia, 2017. Chap. 126
- Kusuma, D., dan Yuana, I. 2010. *Korelasi Antara Kadar Seng Serum Dengan Bangkitan Kejang Demam (Correlation Between Serum Zinc Level And Febrile Seizure)*. Doctoral dissertation. Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang.
- Lakshmi, R., Athira, R., and Mar, J. Vijayalakshmi. Breast Cancer Risk Factors: Preventive And Non-Preventive. *IRJP*, 2012, 3(10), 48-52.
- Lalami, Y., Paesmans, M., Muanza, F., Barette, M., Plehiers, B., Dubreucq, L., *et al.* Can We Predict The Duration Of Chemotherapy-Induced Neutropenia In Febrile Neutropenic Patients, Focusing On Regimen-Specific Risk Factors? A Retrospective Analysis. *Annals Of Oncology*, 2005, 17(3), 507-514.

- Lotze, M. T. and Thomson, A. W. (Eds.). 2009. *Natural Killer Cells: Basic Science And Clinical Application*. Academic Press, Cambridge.
- Marischa, S., Anggraini, D. I. dan Putri, G. T. Malnutrisi Pada Pasien Kanker. *Jurnal Medula*, 2017, 7(4), 107-111.
- MedHalt Healthcare Services. 2016. *Know All About Mastectomy*.
- Minton, B. 2009. *Zinc and Selenium are the Minerals that Fight Breast Cancer*. https://www.naturalnews.com/z026321_zinc_cancer_selenium.html.
- Mitchell, S. A. 2010. Cancer-Related Fatigue: State of the Science, *PM and R*. Elsevier Inc., 2(5), pp. 364–383. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.024.
- Moroni, F., Di Paolo, M.L., Rigo, A. Cipriano, C., Giacconi, R., Recchioni, R, *et al*. Interrelationship among Neutrophil Efficiency, Antioxidant Activity, and Zinc Pool in Very Old Age, *Biogerontology*, 2005, 6(4), hal. 271-272. doi: 10.1007/s10522-005-2625-0.
- Muhartono dan Subeki. 2015. *Penggunaan Ekstrak Daun Sirsak sebagai Obat Kemoterapi Kanker Payudara*. Fakultas Pertanian, Universitas Lampung, Lampung.
- Nascimento, T. G. D., Andrade, M. D., Oliveira, R. A. D., Almeida, A. M. D. And Gozzo, T. D. O. Neutropenia: Occurrence And Management In Women With Breast Cancer Receiving Chemotherapy. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 2014, 22(2), 301-308.
- National Cancer Institute. 2018. *Risk Factors for Cancer*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>.
- Notoatmodjo. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nounou, M. I., ElAmrawy, F., Ahmed, N., Abdelraouf, K., Goda, S. and Syed-Sha-Qhattal, H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis And Treatment Modalities And Recent Patents And Technologies. *Breast Cancer: Basic And Clinical Research*, 2015, 9, BCBCR-S29420.
- Nurahmatika, P., Bintanah, S. dan Kusuma, H. S. 2017. *Hubungan Asupan Protein, Vitamin A, Vitamin E, dan Zink dengan Kadar Albumin pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Tugurejo Semarang*, Vol. 1, No. 1. Makalah disajikan dalam Seminar Nasional & Internasional.
- Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A. and Templeton, A. J. Neutrophils In Cancer: Prognostic Role And Therapeutic Strategies. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1), 137.
- Oemiati, R., Rahajeng, E., dan Kristanto, A. Y. Prevalensi Tumor Dan Beberapa Faktor Yang Mempengaruhinya Di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 2012, 39(4).
- Oliveira, G. P., Dias, C. M., Pelosi, P., and Rocco, P. R. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 2010, 82(2), 417-430.
- Op den Kamp, C. M., Langen, R. C., Snepvangers, F. J., de Theije, C. C., Schellekens, J. M., Laugs, F., *et al*. Nuclear Transcription Factor K B Activation And Protein Turnover Adaptations In Skeletal Muscle Of Patients With Progressive Stages Of Lung Cancer Cachexia. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 2013, 98(3), 738-748.

- Park, M. H., and Hong, J. T. Roles Of NF-Kb In Cancer And Inflammatory Diseases And Their Therapeutic Approaches. *Cells*, 2016, 5(2), 15.
- Prasad, A. S. Clinical, Immunological, Anti-Inflammatory And Antioxidant Roles Of Zinc, *Experimental Gerontology*, 2008, 43(5), pp. 370–377. doi: 10.1016/j.exger.2007.10.013.
- Putra, D. K., Santoso, I. dan Zahra, A. A. Identifikasi Keberadaan Kanker Pada Citra Mammografi Menggunakan Metode Wavelet Haar, *Transmisi*, 2009, 11(2), pp. 100–106.
- Rahayu, S. 2008. Pengalaman Klien Dengan Kanker Payudara Yang Telah Menggunakan Terapi Komplementer Di RS Kanker Darmas Jakarta. Penelitian. Universitas Indonesia, Depok.
- Ramli, M. Update Breast Cancer Management Diagnostic And Treatment. *Majalah Kedokteran Andalas*, 2015, 38, 28-53.
- Rejeki, V. P. dan Panunggal, B. 2016. *Hubungan Asupan Protein, Seng dan Serum Seng*. Doctoral Dissertation. Diponegoro University, Semarang.
- Ribeiro, S. M. de F, Braga, C. B. M., Peria, F. M., Martinez, E. Z., Rocha, J. J. R. da, Cunha, S. F. C. Effects Of Zinc Supplementation On Fatigue And Quality Of Life In Patients With Colorectal Cancer, *Einstein (São Paulo)*, 2017, 15(1), pp. 24–28. doi: 10.1590/s1679-45082017ao3830.
- Roehl, K. Immunonutrition In 2016: Benefit, Harm Or Neither. *Pract Gastroenterol*, 2016, 154 (27).
- Rosales, C., Demareux, N., Lowell, C. A. and Uribe-Querol, E. Neutrophils: Their Role In Innate And Adaptive Immunity. *Journal Of Immunology Research*, 2016.
- Ryamizard, R., Nawangsih, C. N. C. dan Margawati, A. Gambaran Penggunaan Pengobatan Tradisional, Komplementer Dan Alternatif Pada Pasien Kanker Yang Menjalani Radioterapi. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 2018, 7(2), 1568-1584.
- Santos, C. R. and Schulze, A. Lipid Metabolism In Cancer. *The FEBS journal*, 2012, 279(15), 2610-2623.
- Selders, G. S., Fetz, A. E., Radic, M. Z., and Bowlin, G. R. An Overview Of The Role Of Neutrophils In Innate Immunity, Inflammation And Host-Biomaterial Integration, *Regenerative Biomaterials*, 2017, 4(1), pp. 55–68. doi: 10.1093/rb/rbw041.
- Senkus, E. Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F. Poortmans, P. Rutgers, E., et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines For Diagnosis, Treatment And Follow-Up, *Annals of Oncology*, 2015, pp. v8–v30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
- Shah, R., Rosso, K. And Nathanson, S. D. Pathogenesis, Prevention, Diagnosis And Treatment Of Breast Cancer. *World Journal Of Clinical Oncology*, 2014, 5(3), 283.
- Shinoda, Evrina. 2013. Pengembangan Jamu Sebagai Warisan Budaya, (online), (<http://biofarmaka.ipb.ac.id>) , accessed on July 19, 2017
- Solomons, N. W. Dietary Sources Of Zinc And Factors Affecting Its Bioavailability. *Food And Nutrition Bulletin*, 2001, 22(2), 138-154.
- Standish, L. J., Sweet, E. S., Novack, J., Wenner, C. A., Bridge, C., Nelson, A., et al. Breast Cancer And The Immune System. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 2008, 6(4), 158.

- Subiyakto, S. 2015. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kaemferia Galanga L (Kencur) terhadap Ekspresi Cox-2 dan Penghambatan Ukuran Tumor pada Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H*. Doctoral dissertation. Master Program of Biomedical Science, University of Diponegoro, Semarang.
- Sugiyono. 2011. *Metode Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif dan R & D*. CV Alfabeta, Bandung.
- Uribe-Querol, E., Demaurex, N., Lowell, C. A. and Rosales, C. Neutrophils: Their Role In Innate And Adaptive Immunity. *Journal Of Immunology Research*, 2016.
- Valavanidis, A. 2016. *Dietary Supplements: Beneficial to Human Health or Just Peace of Mind? A Critical Review on the Issue of Benefit/Risk of Dietary Supplements*. Department of Chemistry, University of Athens, Athens.
- Wahyuni, D., Edison, E., dan Harahap, W. A. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Sikap terhadap Pelaksanaan SADARI pada Ibu Rumah Tangga di Kelurahan Jati. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2015, 4(1).
- Weir, G. M., Liwski, R. S. and Mansour, M. Immune Modulation By Chemotherapy Or Immunotherapy To Enhance Cancer Vaccines, *Cancers*, 2011, 3(3), pp. 3114–3142. doi: 10.3390/cancers3033114.
- Wulansari, H. 2013. *Analisis Biaya Terapi Dan Gambaran Pengobatan Pada Pasien Kanker Payudara Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Di Surakarta Pada Tahun 2011*. Doctoral Dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Young, N. 2005. *Clinical Hematology*, 1st edition. ELSEVIER.
- Yulianti, I., Santoso, H. S., & Sutiningsih, D. Faktor-Faktor Risiko Kanker Payudara (Studi Kasus Pada Rumah Sakit Ken Saras Semarang). *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 2016, 4(4), 401-409.
- Zwickey, H. Chemotherapy-Induced Immunosuppression, *Natural Medicine*, 2014, 6(21), pp. 4–6. Available at: <https://www.naturalmedicinejournal.com>.